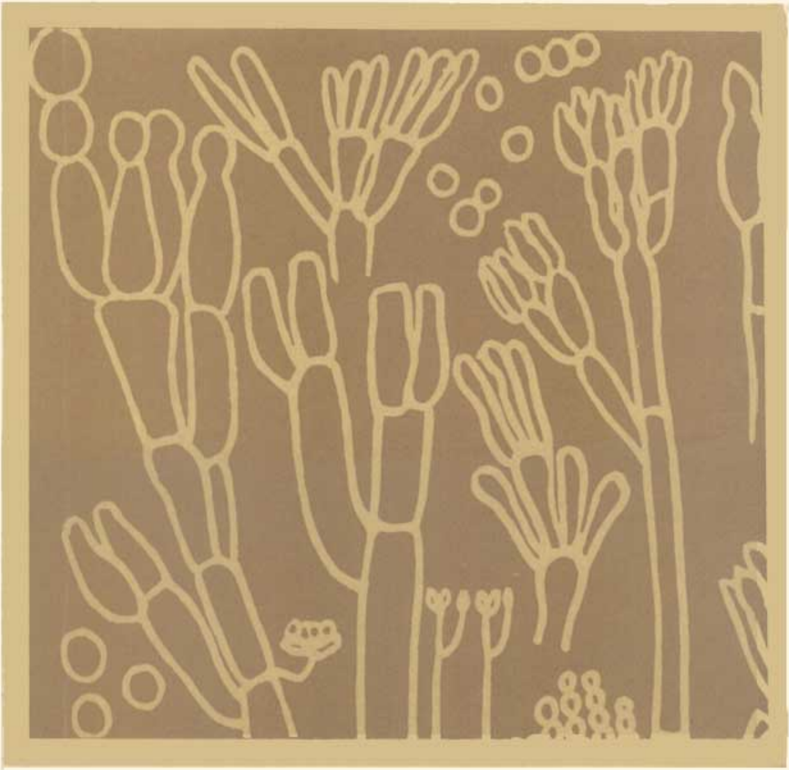
K. PIATKIN

Microbiología



EDITORIAL MIR • MOSCU

VISIT…

LANZAROTE

Caliente.COM

EDITORIAL MIR

Профессор

К. ПЯТКИН

МИКРОБИОЛОГИЯ

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
МОСКВА

На испанском языке

Profesor
K. PIATKIN

Microbiología

Traducido del ruso por
N. ARNAIZ-PLANELLES

Redacción científica de
JUAN PLANELLES,
Miembro Correspondiente de la Academia
de Ciencias Médicas de la URSS y de la Real Academia
de Medicina de España

EDITORIAL «MIR» • MOSCU 1968

CDU 576.8(0,75.8)

Impreso en la URSS

Derechos reservados

PROLOGO

La Microbiología médica moderna es una ciencia de vasto contenido. En estos últimos años se han desarrollado, hasta convertirse en disciplinas independientes, la Genética, la Inmunología y la Virología, que, hasta hace poco, constituían partes no muy extensas de la Microbiología. No es posible exponer de manera completa, dentro del espacio limitado de un tratado destinado a los estudiantes, los datos acerca de todos los agentes etiológicos que se conocen en la Medicina, ni describir detalladamente los métodos de investigación de todas las infecciones producidas por bacterias o virus.

Este manual de Microbiología, con Virología e Inmunología, ha sido redactado de nuevo, con arreglo a los programas de curso adoptados en los centros superiores de enseñanza médica de la URSS. En el tratado se han incluido nuevos datos que completan, en medida considerable, muchos capítulos. En la edición publicada en lengua inglesa se adicionaron capítulos como "Micoplasmas patógenos" y "Formas L de bacterias". Además se han completado, con los datos más recientes, algunos capítulos, en los cuales se exponen las teorías de la formación de anticuerpos, las teorías de la inmunidad, los mecanismos de recombinación de las bacterias (transformación, transducción y conjugación), las ideas actuales acerca de la evolución de los microorganismos, las propiedades fundamentales de los genes y sus partes constituyentes. El capítulo de "Virus" se ha expuesto de acuerdo con la clasificación internacional. Todos los virus se han dividido en dos clases: los que contienen ARN y los que contienen ADN.

Teniendo en cuenta la complejidad de la tarea, consistente en exponer sucintamente, de acuerdo con nuestros conocimientos modernos, las diferentes partes de la Microbiología general y especial, el autor del libro se ha valido de la colaboración de destacados microbiólogos y epidemiólogos soviéticos, en el curso de la preparación de la obra para su edición, los cuales, gracias a sus valiosas indicaciones y consejos, le ayudaron a corregir algunos defectos que existían en el manuscrito y a introducir las adiciones necesarias.

El autor de esta obra no considera que el manual pueda responder totalmente a las exigencias de los centros superiores de enseñanza médica de diferentes países, cuyos planes de estudios presentan algunas diferencias con los de los centros de la URSS. No obstante, esas diferencias se referirán a cuestiones particulares, que pueden ser corregidas fácilmente durante el propio curso del proceso pedagógico.

El autor

Introducción

OBJETO Y FINALIDAD DE LA MICROBIOLOGIA

La Microbiología (de las palabras griegas mikros-pequeño; bios-vida y logos-tratado), ciencia que trata de los organismos más pequeños, invisibles a simple vista, que se denominan microbios, se ocupa del estudio de las leyes que regulan la vida y la reproducción de los microorganismos y de las perturbaciones que provocan en el organismo de los animales, de las plantas y en la naturaleza inanimada.

El desarrollo de la Microbiología, lo mismo que el de otras disciplinas científicas, se encuentra en íntima dependencia de los medios de producción, de las exigencias de la práctica y del proceso general de la Ciencia y de la Técnica. En concordancia con las necesidades de la sociedad, la Microbiología, en la segunda mitad del siglo XIX, se diferenció en disciplinas particulares, tales como Microbiología general, agrícola, industrial, veterinaria y médica.

La Microbiología médica actual se ha convertido en una vasta disciplina, que se divide en: *Bacteriología* o ciencia de las bacterias, agentes etiológicos de multitud de enfermedades infecciosas; *Virología* o ciencia de los virus, sistemas acelulares, capaces de causar enfermedades infecciosas en el hombre; *Micología*, que se ocupa de los hongos patógenos para el hombre, y *Protozoología*, que estudia los organismos animales monocelulares patógenos. Además, la Microbiología médica estudia los mecanismos que determinan la infección y la inmunidad, los métodos de tratamiento y profilaxis específicos de las enfermedades infecciosas.

Con motivo de la conquista del Cosmos ha surgido la Microbiología cósmica, que estudia las cuestiones de la acción biológica de la radiación cósmica, así como también el problema de la vida en las regiones cósmicas y en otros planetas.

La Microbiología, como ciencia independiente, dispone de medios especiales de investigación, que permiten resolver muchos problemas de gran transcendencia para la sanidad pública. Estos mismos métodos se aplican también ampliamente en otras disciplinas médicas teóricas y clínicas.

La segunda mitad del siglo XX se ha caracterizado por grandes descubrimientos en cuestiones de las Ciencias Naturales. El empleo de los isótopos, de la cromatografía, de la espectroscopia, de la microscopia de contraste de fases luminiscente y electrónica y la aplicación de los métodos modernos de la Genética, acelera en gran medida el desarrollo de la Microbiología y de la Virología médicas, permitiendo penetrar en la vida de los microbios y descubrir los mecanismos, aún desconocidos, de sus relaciones con el medio exterior.

Durante el siglo XIX, tanto en Rusia, como en otros países, no se prestaba la atención necesaria a la preparación microbiológica de los médicos. Algunos laboratorios que existían, organizados por iniciativa de investigadores médicos progresistas, no estaban en condiciones de asegurar la preparación de cuadros médicos, capaces de comprender suficientemente y de aplicar con destreza los métodos microbiológicos de investigación en su labor terapéutica y profiláctica.

En 1892, G. Gabrichevski comenzó a explicar un curso de Microbiología en la Universidad de Moscú. La primera cátedra de Microbiología fue organizada en el Instituto de Medicina para mujeres de San Petersburgo por D. Zabolotni, en 1898.

En las condiciones del régimen socialista, la Microbiología obtuvo posibilidades ilimitadas para su desarrollo. En la URSS existen actualmente más de 90 cátedras de Microbiología médica, más de 50 institutos de vacunas y sueros, institutos de Virología, Epidemiología, Microbiología e Higiene, muchos de los cuales con centros científicos de renombre mundial.

En la Unión Soviética se ha creado una enorme red de estaciones sanitario-epidemiológicas y de laboratorios bacteriológicos, virológicos y especializados (antipestosos, antibrucelosos, antitularémicos y otros), que garantizan un trabajo metódico, de organización, de investigación científica y práctica, en cuanto a la profilaxis y la liquidación de las enfermedades infecciosas.

Gracias a la continua preocupación del Partido Comunista y del Gobierno soviético por la salud de los trabajadores, la Sanidad soviética ha logrado obtener grandes éxitos. En la URSS se ha liquidado la viruela, el cólera, la peste, los tifus recurrente y exantemático, la dracunculosis (filariosis), el chancro blando, el paludismo, la fiebre papataci y el muermo. Además, en muchas regiones del país se ha reducido, hasta no observarse más que algunos casos aislados, la morbilidad por tifus abdominal, brucelosis, difteria, poliomielitis, pústula maligna y otras enfermedades.

SUCINTO APUNTE HISTORICO SOBRE EL DESARROLLO DE LA MICROBIOLOGIA

Con mucha anterioridad al descubrimiento de los microorganismos, la Humanidad ya conocía algunos procesos debidos a la actividad vital de los mismos, como la fermentación del jugo de uvas, de la leche, de la masa del pan, etc. En épocas muy lejanas, en los albores del desarrollo de la civilización, el hombre, valiéndose de estos procesos, aprendió a preparar el vino, el kumis, la leche agria y otros productos alimenticios.

Ya en las primeras etapas del desarrollo de la ciencia, los médicos y los naturalistas se esforzaron por descubrir las causas de las enfermedades infecciosas. En los trabajos de Hipócrates (460-377 años a.n.e.), Varrón (116-27 años a.n.e.), Lucrecio (95—55 años antes de nuestra era), Plinio (23-79 años de nuestra era), Galeno (131-211 años de nuestra era) y otros destacados sabios de aquel período, se enunció la hipótesis de la naturaleza viva (contagium vivum) de las enfermedades infecciosas.

Los pueblos de Asia tenían ideas determinadas acerca de la contagiosidad de algunas enfermedades y procedían al aislamiento de los enfermos de lepra. Ibn-Sina (Avicena, 980-1037 años de nuestra era) consideraba, que la causa de la aparición de las enfermedades contagiosas la constituían diminutos seres vivos, invisibles a simple vista, y que se transmitían a través del agua y del aire.

La época del feudalismo se caracterizó por la débil evolución de las fuerzas productivas, el bajo nivel de la técnica agrícola, la peculiar artesanía urbana y el yugo de la iglesia, que impedía el florecimiento del pensamiento científico. Durante todo el transcurso de la Edad Media fustigaron en Europa enfermedades epidémicas como la lepra, la viruela, la peste, el tífus exantemático y otras. Las enfermedades infecciosas tuvieron una propagación extraordinaria, sobre todo en los países de Europa y del Asia Menor durante la época de las Cruzadas. Las gentes de aquella época tenían las ideas más absurdas acerca de las causas de las enfermedades infecciosas, de las vías de su propagación y de los medios de lucha contra ellas. Los teólogos, fundándose en "los padres de la Iglesia", cuya autoridad se consideraba infalible, exigían el reconocimiento incondicional de sus disparatadas concepciones acerca de los fenómenos naturales. Unicamente los intelectuales progresistas de aquel período, venciendo incalculables dificultades, sufriendo las persecuciones de parte de la iglesia, gracias a su abnegación, fueron abriendo, paso a paso, el camino a la ciencia, que se basaba en la experiencia.

La Microbiología en el período del desarrollo del capital comercial e industrial. Descubrimiento del microscopio. Las investigaciones de A. Leeuwenhoek.

Con el desarrollo de la Física, de la Química y de la Medicina en la época del Renacimiento y durante el período de la revolución industrial de los siglos XVI a XVIII, en Europa occidental y en Rusia se fueron acumulando observaciones y resultados de investigaciones científicas, acerca de la esencia de las enfermedades infecciosas (D. Fracastoro, 1478-1553; T. Sydenham, 1624-1689; D. Samoilovich, 1744-1805 y otros). A comienzos del siglo XVII, gracias a los progresos de la Optica, los investigadores pudieron descubrir el mundo misterioso de los organismos más pequeños, desconocido hasta entonces.

En 1590, los pulidores de cristal Hans y Sajario Yansen construyeron un aparato con lentes de aumento que permitía ver los más pequeños objetos. En 1609-1610, G. Galileo (1564-1642) construyó el primer microscopio simple. En 1617-1619, apareció ya un microscopio de dos lentes con un solo objetivo convexo y un ocular, cuyo autor, según se supone, fue el físico C. Drebbel. Este microscopio fue utilizado para la investigación de las células de los tejidos vegetales y animales, así como de los organismos animales más diminutos (M. Malpighi, J. Swammerdam, A. Leeuwenhoek, A. Kircher, R. Hooke y otros).

El primero que vio y describió los microbios fue el investigador holandés A. Leeuwenhoek (1632-1723), quien por sí mismo preparó sencillas lentes que daban aumentos hasta de 160-300 veces. En 1678, A. Leeuwenhoek publicó unas cartas acerca de "animalcula viva" ("animalillos vivos"), que había observado en el agua, en diferentes infusiones, en los excrementos y en el sarro dentario. En 1695 publicó un trabajo denominado "Secretos de la Naturaleza, descubiertos por Antonio Leeuwenhoek". Este autor no sólo descubrió, indiscutiblemente, los microbios, sino que los dibujó minuciosamente. Por sus cartas a la Sociedad Científica de Londres se puede juzgar que, efectivamente, había observado diferentes microorganismos.

Los descubrimientos de A. Leeuwenhoek despertaron un vivísimo interés en muchos hombres de ciencia y sirvieron de estímulo para el estudio del mundo microscópico, aunque, a pesar de ello, durante largo tiempo no pudieron utilizar esas admirables investigaciones para poder explicar las causas de la fermentación, de la putrefacción y de las enfermedades infecciosas. Transcurrieron aún más de 150 años antes de que se viesen coronadas por el éxito las investigaciones que se realizaban en busca de los agentes etiológicos de las enfermedades contagiosas.

Naturaleza de las enfermedades infecciosas y la lucha contra ellas. Investigaciones de D. Samoilovich y de E. Jenner.

Desde que se inició el desarrollo de la Microbiología se hicieron los primeros intentos para vincularla a la resolución de las tareas prácticas de la lucha contra las enfermedades epidémicas.

El médico ruso D. Samoilovich, en oposición a las concepciones idealistas dominantes en aquella época, enunció con valentía la hipótesis de que "la peste la produce un ser especial y completamente determinado", llegando a la conclusión de que, para impedir esa enfermedad, se debe inyectar en el organismo el principio contagioso atenuado. Con el fin de demostrar la exactitud de su hipótesis, abnegadamente, llevó a cabo la peligrosa experiencia de inyectarse a sí mismo, en 1771, material contagioso, procedente de un individuo convaleciente de la forma bubónica de peste. Por su estudio profundo de las cuestiones relacionadas con la lucha contra la peste,

D. Samoilovich fue elegido miembro honorario de muchas Academias de Europa occidental.

Las concepciones expuestas por Samoilovich, acerca de las causas de las enfermedades infecciosas, desempeñaron un gran papel en la ulterior elaboración de cuestiones teóricas y prácticas relacionadas con la profilaxis de la peste y de muchas otras enfermedades infecciosas.

En 1798, el médico inglés E. Jenner (1749-1823), publicó sus admirables observaciones acerca de los resultados obtenidos con la vacunación contra la viruela, demostrando que la inoculación de viruela de las vacas a las personas protege a éstas contra la infección de la viruela natural. El descubrimiento de E. Jenner proporcionó a la Medicina un arma poderosa para la lucha eficaz contra esa enfermedad.

Florecimiento de la ciencia microbiológica en la segunda mitad del siglo XIX.

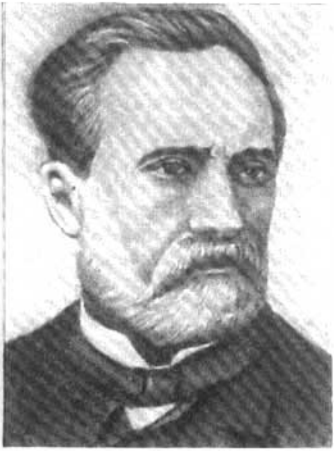
Con el desarrollo del capitalismo industrial, que condicionó un intenso crecimiento de las ciencias naturales y técnicas, la Microbiología entró en la vía de un rápido auge. Ya en la primera mitad del siglo XIX fueron descubiertos algunos microorganismos, agentes de enfermedades infecciosas. En 1839 I. Schönlein demostró que el favus es producido por un hongo patógeno; en 1843, D. Gruby encontró el agente de la tricofitia y, en 1849—1854, A. Pollender, C. Davaine y F. Brauell descubrieron el agente de la pústula maligna.

En la segunda mitad del siglo XIX aparecieron microscopios más perfectos, mejorándose considerablemente la técnica microscópica. En el estudio de los microorganismos se comenzó a prestar atención a los procesos bioquímicos: la capacidad de los microbios de fermentar substancias orgánicas.

Al nombre del genial investigador francés, químico y microbiólogo, L. Pasteur (1822-1895), van asociados importantísimos descubrimientos en el campo de la Microbiología.

L. Pasteur confirmó brillantemente las predicciones del físico y filósofo del siglo XVII, R. Boyle, de que la naturaleza de las enfermedades contagiosas la comprendería quien explicase la naturaleza de la fermentación. L. Pasteur demostró la naturaleza microbiana de la fermentación alcohólica (1860), láctica y butírica (1861) y estableció la existencia de un nuevo tipo de respiración (anaeróbia) en algunos microbios. También esclareció que la putrefacción es, asimismo, debida a la actividad de determinadas especies de microorganismos.

Una gran importancia tienen los trabajos de L. Pasteur acerca de las enfermedades del vino y de la cerveza, de los gusanos de seda (la pebrina) y sobre las medidas para combatirlas. Los datos obtenidos por el sabio francés constituyeron la base del desarrollo de la



L. Pasteur (1822-1895)

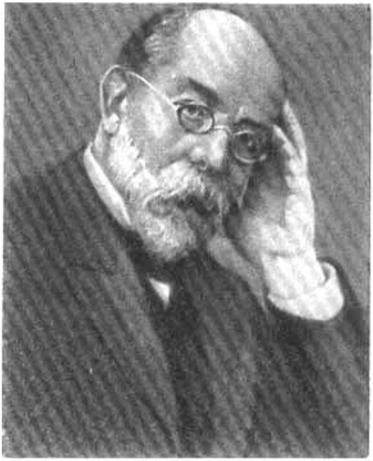
Microbiología industrial. Las investigaciones de L. Pasteur acerca de los agentes del cólera de las gallinas, de la pústula maligna y de la rabia, crearon los fundamentos del empleo de las inoculaciones preventivas.

L. Pasteur no esquivó en sus investigaciones la cuestión de la generación espontánea, alrededor de la cual se desarrolló en la segunda mitad del siglo XIX una lucha no menos tenaz que en el siglo XVIII.

La Academia de Ciencias de Francia, concediendo una gran importancia a este problema, instituyó en 1860 un premio que habría de adjudicarse a quien resolviese esta cuestión. Partiendo del hecho de la ubicuidad de los microbios, L. Pasteur elaboró un método de investigación que garantizaba la posibilidad de contaminación de los medios de cultivo con microbios, demostrando que la generación espontánea de seres vivos no tiene lugar. No obstante, es necesario llamar la atención sobre el hecho de que la negación, por parte de L. Pasteur, de la posibilidad de la generación espontánea en este período del desarrollo de nuestro planeta, no contradice, en manera alguna, la generación de la vida a partir de la materia inanimada en épocas lejanas de la historia de la Tierra.

Los trabajos de Pasteur sirvieron de base para el desarrollo de la Microbiología médica, atrayendo la atención de muchos investigadores hacia el estudio de importantes problemas y contribuyeron al ulterior florecimiento de esta nueva ciencia.

Gracias a los descubrimientos de Pasteur, la Cirugía se enriqueció con métodos perfectos de lucha contra los procesos supura-



R. Koch (1843-1910)

dos de las heridas. El cirujano inglés, J. Lister, introdujo en la Cirugía el principio de la antisepsia (desinfección de las heridas por medios químicos).

Perfeccionamiento de los métodos de investigación de los microorganismos y desarrollo ulterior de la Microbiología

Para el progreso de la Microbiología médica tuvieron mucha importancia los descubrimientos del investigador alemán R. Koch (1843-1910), quien enriqueció esta ciencia con métodos perfeccionados de investigación. A Koch y sus discípulos se debe la introducción, en la práctica de la técnica de laboratorio, de los medios de cultivo sólidos (patata, gelatina, suero coagulado, agar en caldo de carne peptonado), de los colorantes de anilina, del sistema de inmersión, del condensador de Abbé y de la microfotografía. Gracias al perfeccionamiento de la técnica y de los métodos de investigación microbiológica, R. Koch estableció definitivamente la etiología de la pústula maligna (1876), descubrió los agentes causantes de la tuberculosis (1882) y del cólera (1883) y obtuvo la tuberculina de las micobacterias tuberculosas.

R. Koch llevó a cabo minuciosas investigaciones de las infecciones de las heridas, elaboró métodos para la obtención de cultivos puros de bacterias patógenas, creó una importante escuela microbiológica, a la cual pertenecieron C. Eberth, G. Gaffky, E. Klebs, F. Löffler, S. Kitasato y muchos otros.

I. Mechnikov (1845-1916)

El problema de la inmunidad hacia las enfermedades infecciosas, su tratamiento específico y su profilaxis.

Los progresos de la Microbiología médica en materia de etiología de las enfermedades infecciosas, condicionaron, como es natural, la necesidad de estudiar los mecanismos de las reacciones de, defensa, de la inmunidad. En la resolución de este problema tan importante, tanto para la teoría, como para la práctica, contribuyó, con grandes aportaciones, el investigador ruso I. Mechnikov (1845-1916), fundador de la doctrina de la inmunidad del organismo a las enfermedades infecciosas.

Los trabajos clásicos de I. Mechnikov acerca de la teoría de la inmunidad, determinaron una nueva etapa en el desarrollo de la Medicina. Como resultado de muchos años de investigaciones, I. Mechnikov descubrió y estudió el proceso de la digestión intracelular en algunos animales, proceso que realizan las células de origen mesodérmico.

El experimento llevado a cabo por I. Mechnikov en 1882, con las larvas transparentes de las estrellas de mar, demostró que las células mesodérmicas defendían al organismo de estos animales contra las substancias extrañas que se introducían en los mismos. Estas observaciones sirvieron de fundamento para presuponer que dichas células (leucocitos, células del bazo, de la médula ósea, etc.)

cumplen una función defensiva contra los microbios patógenos, que penetran en el organismo del hombre y de los animales. Mechnikov denominó a las células mesodérmicas, fagocitos. La teoría fagocitaria de la inmunidad fue expuesta por Mechnikov en el VII Congreso de naturalistas y médicos rusos, que se celebró en Odesa en 1883.

La doctrina de la fagocitosis sirvió de base para comprender los fenómenos de la inflamación. I. Mechnikov demostró que la inflamación representa una reacción activa contra los microbios patógenos, que contribuye a la defensa del organismo y que se formó durante el proceso de desarrollo evolutivo del hombre y de los animales.

I. Mechnikov prestó mucha atención al esclarecimiento de las causas del envejecimiento prematuro y a la lucha por la prolongación de la vida humana, contribuyendo a crear las bases de la doctrina del antagonismo microbiano, utilizado, más tarde, para la obtención de los antibióticos. En 1903 I. Mechnikov, en colaboración con el microbiólogo francés E. Roux, elaboró un método para la obtención experimental de la sífilis. También estudió la tuberculosis, la naturaleza de los tumores malignos y muchos otros problemas de Biología y de Medicina.

I. Mechnikov fue el organizador de la primera estación bacteriológica rusa, en Odesa (en la calle de Tolstói, n° 4, de esa ciudad, se conserva una casa, en cuya fachada existe una placa con la siguiente inscripción: "Aquí estuvo instalada la primera estación bacteriológica que existió en Rusia, creada por I. Mechnikov en 1886-1888").

La actividad científica y social progresiva de I. Mechnikov, suscitó persecuciones por parte del Gobierno zarista y, el sabio, de renombre mundial, se vio obligado, en el florecimiento de sus fuerzas, a abandonar su patria. Durante 28 años (1888-1916), hasta el fin de su vida, Mechnikov trabajó en el Instituto Pasteur de París. Su actividad creadora se refleja vivamente en la lista de los trabajos por él realizados y que comprende 322 títulos.

I. Mechnikov representó la viva expresión del pensamiento científico ruso, fue un investigador patriota, luchador incansable por la prioridad de la ciencia rusa. Viviendo en París, permaneció siendo ciudadano ruso y, con frecuencia, visitaba Rusia con fines científicos, contribuyendo de diversas formas al desarrollo de la ciencia médica rusa. I. Mechnikov fue el fundador de una gran escuela de microbiólogos (G. Gabrichevski, A. Bezredka, I. Savchenko, L. Tarasevich, N. Gamaleya, D. Zabolotny, N. y F. Chistovich y muchos otros).

Los problemas de la fagocitosis estudiados por I. Mechnikov, sirvieron de impulso a la aparición de numerosos trabajos, en los cuales se demostraba que, entre las reacciones defensivas del organismo, jugaban un importante papel determinadas substancias del suero sanguíneo, que eran producidas por células especiales, bajo la influencia de los microbios y sus toxinas (P. Ehrlich, R. Pfeiffer, J. Bordet y otros).

En 1888, los investigadores franceses E. Roux y A. Yersin, demostraron que el agente etiológico de la difteria produce un veneno biológico (toxina) y aclararon su importancia en el desarrollo de la enfermedad. En 1890 el científico alemán E. Behring y el investigador japonés S. Kitasato, mediante inyecciones repetidas de pequeñas dosis de toxina diftérica o tetánica a animales, prepararon los sueros inmunizantes correspondientes, que protegían a los animales contra la intoxicación mortal producida por las toxinas. E. Roux, en el Instituto Pasteur, obtuvo suero antidiftérico, empleándolo en el tratamiento de muchos enfermos de difteria. En Rusia, el suero antidiftérico fue preparado por G. Gabrichevski en 1894.

Estos descubrimientos sirvieron de base para la elaboración de sueros terapéuticos contra el botulismo, la infección anaerobia gaseosa, las mordeduras de serpientes venenosas y otros.

El investigador alemán P. Ehrlich (1854-1915) enunció por primera vez la teoría humoral de la inmunidad, alrededor de la cual se originó una lucha tenaz y prolongada de opiniones, que dividió a los investigadores en dos campos: los partidarios de Ehrlich y sus adversarios, a la cabeza de los cuales se encontraba Mechnikov. Esta polémica provocó una tumultuosa corriente de investigaciones acerca de problemas de inmunidad y que condujo a importantes resultados prácticos: se elaboraron métodos de laboratorio más perfectos para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas y se obtuvieron vacunas contra el tifus abdominal, el cólera, la peste y otras enfermedades. Gracias a la vasta discusión se demostró que la inmunidad contra las infecciones depende, tanto de la inmunidad celular, como de la humoral.

En cuanto al progreso de la Microbiología médica, merecen destacarse por sus méritos los investigadores que descubrieron los agentes etiológicos de diversas enfermedades infecciosas (ver tabla 1).

Durante el siglo XX se han realizado importantes investigaciones en el dominio de la profilaxis específica de las enfermedades infecciosas. En los años 1924-1925, G. Ramón elaboró el método de preparación de las anatoxinas (toxinas destoxicadas con formalina), con ayuda de las cuales se comenzó a vacunar con éxito contra la difteria y el tétanos. Se han obtenido también vacunas con gérmenes vivos, aunque debilitados, contra la tuberculosis (A. Calmette y Ch. Guérin, 1919); la peste (G. Girard y J. Robic, 1931); la fiebre amarilla (M. Theiler, 1936); la tularemia (N. Gaiski, 1939); la poliomielitis (A. Sabin, 1954-1958) y otras.

Tienen gran mérito los trabajos que permitieron la introducción en la práctica del salvarsán (P. Ehrlich); los bacteriófagos (F. D'Hérelle); las sulfamidas (G. Domagk y otros); la penicilina (A. Fleming, E. Chain y H. W. Florey); la estreptomicina (S. Waksman, A. Schatz y E. Bugie) y otros antibióticos, gracias a cuyo empleo ha conseguido la Medicina moderna grandes progresos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

Tabla 1

Fechas del descubrimiento de los agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas más importantes

Año	Autores	Microorganismos
1839	I. Schönlein	Agente del favus
1843	D. Gruby	» de la tricofitosis
1849—1854	A. Pollender, C. Davaine y F. Brauell	Bacilo de la pústula maligna
—		
1859	D. Lambl	Lamblias
1868—1873	O. Obermeyer	Borrelias del tifus recurrente
1873—1874	A. Hansen	Micobacterias de la lepra
1874—1885	T. Billroth, L. Pasteur, O. Ogston, F. Fehleisen, F. Rosenbach, S. Chamberlain y A. Wechselbaum	Estreptococos patógenos
1875—1903	F. Lesh, F. Schaudinn	Agente de la amibiasis
1877—1916	L. Pasteur, G. Joubert, R. Koch, G. Nutall, F. Novy, M. Weinberg, C. Seguin	Clostridium de la infección gaseosa anaerobia
1878—1884	R. Koch, L. Pasteur, A. Ogston y F. Rosenbach	Estafilococos patógenos
1879	A. Neisser	Gonococos
1880	K. Eberth y F. Gaffky	Salmonellas del tifus abdominal
1880	A. Laveran	Plasmodios del paludismo
1882	R. Koch	Micobacterias de la tuberculosis
1882	A. Frisch y N. Volkovich	Agente del rinoscleroma
1882	F. Löffler y J. Schütz	» » muermo
1883	R. Koch	Vibrión colérico
1883—1884	E. Klebs y F. Löffler	Corinebacteria diftérica
1884	F. Rosenbach	Agente de la erisipeloide
1884	A. Nikolaier	Clostridium del tétanos
1885	T. Escherisch	Bacterium coli
1885—1898	D. Salmon, A. Gärtner, A. Kensche y G. Nobel	Agentes de las salmonelosis: toxicoinfecciones alimenticias
1885	A. Fränkel	Agente de la neumonía crupal
1885—1889	P. Ferrari, O. Petersen, A. Ducrey y P. Unna	Bacilo del chancro blando
1886—1914	D. Bruce, B. Bang, G. Traum	Brucellas
1887	A. Weichselbaum	Meningococos
1887	K. Harz	Agente de la actinomicosis
1888	K. Friedländer	Bacilo de la neumonía

Año	Autores	Microorganismos
1888	V. Carter	Agente del sodoku (enfermedad producida por la mordedura de ratas)
1891—1892	M. Afanasiev, R. Pfeiffer	Bacilo de la influenza
1891—1898	K. Shiga	Bacterias de la disentería
1900—1917	S. Flexner, K. Sonne, K. Schmitz y M. Stutzer	Bacterias de la disentería
1892—1906	G. Guarnieri, E. Paschen	Virus de la viruela natural
1893	P. Abbel	Bacilo de la ocena
1894	A. Yersin y S. Kitasafo	Pasteurella de la peste
1896	S. Achard, R. Bansod, G. Schottmüller, A. Brion	Salmonellas de los paratifus A y B
1896	E. van Ermengem	Clostridium del botulismo
1897	F. Löffler, P. Frosch	Virus de la fiebre aftosa
1898—1903	V. Babes, A. Negri	Inclusiones intracelulares que se encuentran en la rabia (cuerpos de Babes-Negri)
1898—1903	P. Borovski, W. Leishmann	Leishmanias
1901	W. Reed	Virus de la fiebre amarilla
1902	G. Datton, G. Stevens	Agente de la enfermedad del sueño.
1904—1913	R. Ross, E. Junkovski	Borrelias del tifus recurrente de las garrapatas
1905	F. Schaudinn, E. Hoffmann	Treponema de la sífilis
1906	G. Bordet y O. Gengou	Bacilo de la tos ferina
1908	S. Nicolle, L. Manceaux	Toxoplasma
1908—1909	K. Lansteiner y E. Popper	Virus de la poliomielitis
1910—1916	G. Ricketts, S. Prowazek	Rickettsias del tifus exantemático
1911—1917	Aragao, E. Paschen	Virus de la varicela
1912	G. McCoy y S. Chapin	Agente de la tularemia
1912	A. Whitmore, K. Krishnasvami	Agente de la melioidosis
1914—1915	R. Inada y U. Ido	Agente de la leptospirosis ictérica
1926	E. Murrey	Listerías
1933	W. Smith, C. Andrewes y P. Laidlaw	Virus de la gripe
1933	K. Meyer	Agente de la ornitosis
1934	K. Johnson, E. Goodpasture	Virus de la parotiditis
1934—1938	M. Hayashi, A. Smorodintsev, A. Schubladze	Virus de la encefalitis japonesa

Año	Autores	Microorganismos
1937	L. Zilber, M. Chumakov, V. Soloviev, E. Levkovich	Virus de la encefalitis de las garrapatas
1938	H. Plotz	Virus del sarampión
1940—1946	A. Smorodintsev, M. Chumakov	Virus de las fiebres hemorrágicas
1942—1962	G. Findlay, F. McCollum, W. Reitsel	Virus de la hepatitis epidémica
1944	M. Eaton y otros	Agente de las neumonías atípicas
1948—1956	C. Dolldorf, G. Sickles, J. Enders, J. Melnik y otros	Virus del Coxsakie y ECHO
1953	W. Rowe y otros	Adenovirus
1957	S. Stewart, B. Eddy	Virus del polioma

Hay que considerar como una nueva etapa en el desarrollo de la Microbiología, el estudio, llevado a cabo en estos últimos diez años, de la genética de los microorganismos, incluidos los virus, como resultado del cual se han descubierto los mecanismos bioquímicos de la herencia y de la variabilidad. La genética de las bacterias y de los virus tiene mucha importancia para el desarrollo de una nueva disciplina: la biología molecular (Y. Lederber, E. Jabum y otros).

Los progresos de la Microbiología contribuyeron al florecimiento de la ciencia en lo que se refiere a las enfermedades infecciosas, la Epidemiología, la Virología, la Inmunología, la Cirugía, la Higiene y otras. Se puede decir sin exageración, que en la actualidad no existe ninguna disciplina médica a cuyo avance no haya contribuido el progreso de la Microbiología.

Desarrollo de la Microbiología en Rusia y en la URSS

A comienzos del siglo XVIII entró Rusia en la vía de un rápido progreso económico. Las reformas de Pedro I eliminaron las dificultades que existían para el progreso del comercio y de la industria. Pedro I se interesó por las ciencias aplicadas, esforzándose por introducirlas en Rusia. En 1698, encontrándose en Holanda (Delft), invitó a Leeuwenhoek, quien le dio a conocer su microscopio, mostrándole el movimiento de la sangre en los capilares y otros diversos objetos microscópicos.

En los talleres que existían en la Academia de Ciencias de Rusia, comenzaron a fabricarse microscopios acromáticos, mediante los cuales los investigadores pudieron examinar el mundo de los seres más diminutos.

El florecimiento de las Ciencias Naturales se debió, en gran medida, a M. Lomonosov (1711-1765), quien utilizó por primera vez en Rusia el microscopio para el estudio de cuestiones de Mineralogía y de Química.

El desarrollo de la Microbiología en Rusia va asociado al nombre del célebre médico e investigador D. Samoilovich, así como al del notable biólogo experimentador y médico microbiólogo M. Terejovski (1740-1796), que trabajaron en la segunda mitad del siglo XVIII.

M. Terejovski demostró en su obra capital, que el calentamiento esteriliza los substratos alimenticios, afirmando que los organismos, en general, y los microorganismos, en particular, no son productos de la generación provocada por alguna fuerza creadora, sino que se originan siguiendo leyes generales para todos los animales, mediante la reproducción de progenitores preexistentes.

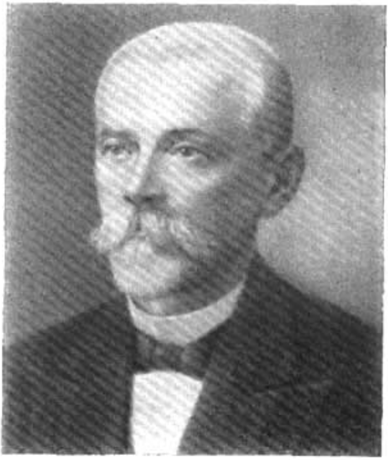
Una gran contribución aportó a la Microbiología el contemporáneo de Pasteur y de I. Mechnikov, L. Tsenkovski (1822-1887), el cual demostró en sus investigaciones las relaciones existentes entre los reinos vegetal y animal y llamó la atención, por primera vez, sobre la semejanza que existe entre las bacterias y las algas microscópicas verdeazuladas. En 1883, L. Tsenkovski obtuvo una vacuna muy eficaz, duradera e inocua, que fue utilizada en Rusia durante más de 60 años para la profilaxis contra la pústula maligna del ganado. L. Tsenkovski demostró que la formación de mucílago azucarado tiene lugar bajo la acción de determinadas bacterias (Leuconostoc mesenteroides) y elaboró un método para evitar ese fenómeno pernicioso para la industria azucarera.

A fines del siglo XIX surgió la Microbiología agrícola, cuyo fundador fue S. Vinogradski (1856-1953). Las investigaciones de este sabio pueden parangonarse, con pleno derecho, a los progresos más importantes de la ciencia y de la práctica agrícola. En 1890 Vinogradski descubrió las bacterias nitrificantes y estudió la importancia de éstas para la circulación del nitrógeno en la naturaleza. Conjuntamente con Beijerinck, Vinogradski descubrió asimismo las bacterias fijadoras del nitrógeno.

En el desarrollo de la protozoología médica desempeñaron un importante papel los investigadores rusos F. Lesh (1840-1903), quien, en 1875, observó en las heces de un enfermo amibas disentéricas, que fueron identificadas por F. Schaudinn como Entamoeba histolytica, y P. Borovski (1863-1932), que descubrió el agente etiológico de la leishmaniosis cutánea.

La ciencia rusa puso los primeros cimientos a una nueva disciplina biológica, la Virología, cuyo fundador fue D. Ivanovski (1864-1920). En 1892, Ivanovski, trabajando en el Jardín Botánico de Nikitsk en Crimea, con el fin de estudiar la enfermedad mosaico del tabaco, que provocaba grandes pérdidas en las plantaciones del

D. Ivanovski (1864-1920)



mismo, demostró que dicha plaga, muy extendida en Crimea y en el Cáucaso, es producida por un virus muy contagioso, que posee una acción específica muy acusada. El descubrimiento de Ivanovski evidenció que, junto a las formas celulares, existen organismos, invisibles con los microscopios ópticos, que pasan a través de los filtros de poros finos y que carecen de estructura celular.

Seis años después del descubrimiento de Ivanovski, el investigador holandés M. Beijerinck confirmó los datos obtenidos por el hombre de ciencia ruso. Gracias a las notables investigaciones de D. Ivanovski, F. Löffler y P. Frosch, pudieron establecer, en 1897, la etiología virológica de la glosopeda y, ulteriormente, fueron descubiertos y estudiados los agentes etiológicos de muchas enfermedades del hombre, de los animales y de las plantas, también producidas por virus.

En 1886, un contemporáneo de L. Pasteur y próximo colaborador de I. Mechnikov, N. Gamaleya (1859-1949), expuso la idea de que la peste del ganado vacuno la producía un virus y, en 1898, observó el fenómeno de la lisis de las bacterias, que, como demostró F. D'Herelle, dependía de la acción de un fago (virus bacteriano).

Bajo la dirección de I. Méchnikov, N. Gamaleya participó en la creación de la primera estación bacteriológica rusa, en Odesa, y la segunda estación pasteuriana que existió en el mundo. N. Gamaleya dedicó sus investigaciones al estudio de la infección y de la inmunidad, a la variabilidad bacteriana y a la profilaxis del tifus exantemático, de la viruela, de la peste y de otras enfermedades.

N. Gamaleya (1859-1949)

El desarrollo de la Microbiología rusa ejerció una influencia favorable sobre el progreso del estudio de las enfermedades infecciosas. Comenzaron a utilizarse extensamente los métodos microbiológicos en el estudio de los problemas relacionados con la localización de los agentes etiológicos en el organismo, las vías de transmisión de las enfermedades epidémicas y los métodos de lucha contra ellas.

En el desarrollo de nuestros conocimientos acerca de las enfermedades infecciosas tuvieron un gran mérito los investigadores rusos, que lucharon abnegadamente por defender la salud del hombre y cuyos notables descubrimientos se caracterizaron por su sentido humano y social, su heroísmo y ejemplar espíritu de sacrificio, tanto en lo que se refiere a sus actividades científicas, como en la práctica médica.

Un heroísmo excepcional mostraron I. Deminski, N. Lébedeva, V. Turchinovich-Vizhnikevich, I. Mamontov, M. Shraiber, A. Berlin y otros, quienes se contagiaron durante sus trabajos en la lucha contra la peste y sucumbieron de la infección.

G. Minj y O. Mochutkovski, en experiencias realizadas en sí mismos, demostraron la contagiosidad del tifus recurrente y del exantemático, llegando a la justa conclusión de que dichas enfermedades debían ser transmitidas por insectos succionadores de sangre.

G. Gabrichevski, fundador de la escuela moscovita de Microbiología (1860-1907), es autor de trabajos sobre la escarlatina, la difteria, la peste y las infecciones espiroquetósicas, habiendo organizado en Moscú la fabricación de suero antidiftérico. También fue el primero en el mundo que obtuvo la vacuna antiescarlatinosa.

Una merecida fama tuvo D. Zabolotny (1866-1929), quien, junto con V. Vysokovich, estudió la epidemiología de la peste, mostró la acción curativa del suero antipestoso, el mecanismo de la inmunidad adquirida, fundamentó científicamente el papel epidemiológico de las marmotas (marmota sibírica) en la formación de focos naturales de peste y demostró la acción lítica de los sueros de los enfermos de sífilis sobre los treponemas.

Entre los investigadores más destacados se cuentan E. Martsinovski, que estudió problemas dedicados a la lucha contra el paludismo, la leishmaniosis, el tifus recurrente de las garrapatas, la brucelosis y la fiebre papataci; V. Vysokovich, quien demostró el papel activo que juegan las células del tejido conectivo en las reacciones de defensa del organismo; L. Tarasevich, que estudió el mecanismo de acción de los fermentos de los fagocitos, la eficacia de las vacunaciones preventivas contra la tuberculosis y los métodos de lucha contra el tifus exantemático y otras enfermedades; I. Savchenko, quien se dedicó a investigaciones relacionadas con la inmunidad en la pústula maligna, en el cólera y en el tifus recurrente, obtuvo un suero antiescarlatinoso y participó activamente en las campañas de profilaxis contra las enfermedades epidémicas.

Con estos nombres estamos aún muy lejos de agotar la lista de los eminentes investigadores rusos que se dedicaron a la Microbiología. A la misma habría que agregar los nombres de muchos otros sabios que enriquecieron la ciencia microbiológica y la práctica de la lucha contra las enfermedades infecciosas.

Al hablar de la Microbiología médica hay, ante todo, que llamar la atención acerca de la aportación hecha a dicha ciencia por los investigadores soviéticos, de los que, con razón, se enorgullece nuestra Sanidad, la cual ha obtenido importantes éxitos en la lucha contra las enfermedades infecciosas.

Gracias a la aplicación, científicamente basada, de los métodos de diagnóstico precoz, del despistaje activo de los enfermos, de su hospitalización, de la desinfección eficaz del medio circundante y de la vasta introducción de las vacunaciones, se logró liquidar el cólera en la URSS en 1926.

Sobre la base de la legislación soviética acerca de la vacunación obligatoria contra la viruela y como resultado de la gran labor científica y científico-práctica realizada para perfeccionar la producción y el control de la vacuna antivariólica, en 1936 se logró la victoria definitiva contra la viruela natural.

En los años de la Gran Guerra Patria, el servicio antiepidémico garantizó el éxito de la profilaxis contra las enfermedades infecciosas, tanto en los frentes, como en la retaguardia entre la población civil. A este respecto, un gran mérito le pertenece a la Microbiología médica.

En 1960, en todo el territorio de la URSS se liquidó el paludismo, enfermedad muy extendida anteriormente.

Los hombres de ciencia soviéticos han revelado la existencia de enfermedades antes desconocidas, como la encefalitis de las garrapatas, las infecciones rickettsiósicas transmitidas por garrapatas y las fiebres hemorrágicas, habiendo elaborado medidas eficaces para su profilaxis. Se han estudiado los focos de otras enfermedades transmisibles por intermedio de insectos y garrapatas; se han obtenido vacunas contra la tularemia, la parotiditis epidémica, el sarampión y la gripe y se han introducido en la práctica nuevos preparados terapéuticos y métodos de investigación de laboratorio. Aparte de esto se ha hecho multitud de otros descubrimientos que han enriquecido la Microbiología mundial. Los nombres de los autores que han contribuido con sus aportes al progreso de la Microbiología serán citados en las secciones correspondientes del texto.

I

Microbiologia general

Clasificación y morfología de los microorganismos

CLASIFICACION DE LOS MICROBIOS

Los microorganismos son los representantes más antiguos de los seres vivos en la Tierra. Su aparición data de un período de hace mil quinientos millones de años. El problema del origen y evolución de los microorganismos es extraordinariamente complejo. Unos investigadores presuponían que los microbios fueron los primeros seres vivos. En opinión de otros, a los microbios precedieron formas de organismos acelulares (arquebiontes, fotobiontes, protobiontes y otros). En la actualidad se considera que el desarrollo de los organismos ha tenido lugar en el siguiente orden: virus que contienen ARN, virus que contienen ADN, clamidios, rickettsias, micoplasmas, bacterias, algas verdeazuladas, hongos inferiores y superiores, plantas y animales.

Acerca del origen de los microorganismos patógenos se trata en la sección dedicada a "La infección y el proceso infeccioso".

La Microbiología médica estudia, fundamentalmente, las bacterias patógenas, los actinomicetos, los espiroquétidos, las rickettsias, los virus, los hongos y los protozoos, todos ellos condicionalmente reunidos bajo la denominación general de "microbios" o "microorganismos".

Los microbios, en su mayoría, son organismos multicelulares, invisibles a simple vista (algas verdeazuladas, ciertos hongos, clamidobacterias, posiblemente algunas corinebacterias, micobacterias y cocos); monocelulares (bacterias, actinomicetos, espiroquétidos y protozoos) y acelulares (virus).

El gran naturalista sueco, C. Linneo, quien nunca trabajó con el microscopio, no pudo orientarse en el mundo de los numerosos y multiformes microorganismos, por lo cual reunió a todos los microbios en un género común, al que dio la denominación original de "Caos".

Los primeros intentos de sistematizar los microorganismos se hicieron basándose únicamente en los caracteres morfológicos. El naturalista danés O. Müller (1786) dividió las bacterias en dos géneros: Monas y Vibrio.

El zoólogo ruso A. Lovetski, al estudiar diversos organismos, estableció en 1827 la existencia de tres géneros de microbios: bacilos, vibriones y proteos, describiendo otras diversas bacterias. En 1838, el investigador alemán Ch. Ehrenberg, dividió los microorganismos en bacterias, vibriones, espirilos y espiroquetas.

El botánico alemán F. Cohn, en 1854, consideró a todas las bacterias como seres vegetales y, en 1871, completó la clasificación sistemática de los microbios con los géneros de los micrococos, bacterias, bacilos, vibriones, espirilos y espiroquetas.

El fundador de la Microbiología rusa, L. Tsenkovski, llamó la atención, en 1856, acerca de la semejanza existente entre las algas verdeazuladas y las bacterias y dio, de esta manera, una base científica a la clasificación de los microorganismos, teniendo en cuenta su evolución.

El botánico alemán C. Naegeli, en 1857, reunió todas las bacterias en un grupo especial de microorganismos vegetales: la clase de los Schizomycetes.

Durante el período morfológico de desarrollo de la Microbiología, predominaba en las investigaciones un criterio unilateral (descriptivo): los microbios se estudiaban sin tener en cuenta su evolución, su variabilidad y su relación con las condiciones del medio circundante, a consecuencia de lo cual, los datos de la Microbiología no podían tener aplicación en la Agricultura, la Industria y la Medicina.

En el curso del siglo XIX, se fueron acumulando muchos datos objetivos acerca de diferentes propiedades de los microorganismos, fue paulatinamente creciendo la lista de las especies microbianas y, como es natural, surgió la necesidad de sistematizarlas. Sin embargo, esta cuestión sigue sin resolverse aún por completo.

K. Lehmann y R. Niemann, en 1896, crearon las bases para poder hacer una clasificación científica de los microbios, de acuerdo con la cual todos los microorganismos se dividieron en tres familias: Cocáceas, Bacteriáceas y Espiriláceas. Ulteriormente, esta clasificación ha sufrido modificaciones esenciales y ha sido considerablemente completada. No obstante, aún modificada, no podía satisfacer a los microbiólogos, por lo que, progresivamente, ha sido sustituida por otras más perfeccionadas y modernas (D. Bergey, N. Krasílnikov y otros).

Un problema muy importante y, al mismo tiempo, muy difícil, para la clasificación de los microorganismos es el *concepto de la especie.* Se han propuesto muchas definiciones del concepto de las especies de los microorganismos.

Fundándose en los datos contemporáneos, la especie de los microbios se considera como el conjunto de organismos congéneres: a) los que tienen una raíz de origen común; b) los que han sido aislados como resultado de la selección; c) los que han sido adaptados a un medio determinado de existencia; d) los que poseen un metabolismo semejante y caracteres de relaciones entre las especies; e) los que se asemejan entre sí por su morfología, sus caracteres fisiológicos y su aparato genético. Para las especies patógenas de bacterias, también se tiene en cuenta su capacidad para provocar en el organismo del hombre y de los animales la producción de determinadas substancias defensivas, que se denominan anticuerpos.

Para poderse determinar la especie a que pertenecen las bacterias, tendrá, verosímilmente, una gran importancia el criterio consecuente sobre las relaciones que existen entre los pares de substancias nitrogenadas que se encuentran en el ADN: $\frac{\text{guanina} + \text{citosina}}{\text{adenina} + \text{timina}}$, que en el Clostridium perfringens es de 0,45; en los estreptococos de 0,51; en las levaduras de 0,56; en el bacilo subtilis de 0,74; en el Bacterium coli de 1,09; en las corinebacterias diftéricas de 1,20; en las micobacterias tuberculosas de 2,08; en las sarcinas de 2,57; en los actinomicetos de 2,73, etc.

La resolución de la cuestión, que se refiere a la especie a que pertenece un microorganismo determinado exige, al comienzo, establecer cuáles son sus caracteres esenciales, para, después, identificar por estos caracteres y, mediante el empleo de las claves de determinación, encontrar el lugar que le corresponde en la clasificación de los microbios.

Para la designación de las especies, en Microbiología, se ha adoptado la nomenclatura binaria, que se caracteriza por que cada especie tiene una denominación correspondiente al género y otra a la especie. La denominación genérica se escribe con mayúscula y la correspondiente a la especie, con minúscula. Así, por ejemplo, el estafilococo piógeno se denomina Staphylococcus aureus; el bacilo de la pústula maligna, Bacillus anthracis; la corinebacteria diftérica, Corynebacterium diphtheriae; la micobacteria tuberculosa, Mycobacterium tuberculosis; el clostridio tetánico, Clostridium tetani; etc.

Si se sospecha que un carácter determinado, puesto de manifiesto en el cultivo que se estudia. esta fijado hereditariamente, entonces se considera que dicho cultivo corresponde a *una variedad.* Las variedades están constituidas por microorganismos que se diferencian de la especie fundamental únicamente por cualquier carácter de poca importancia. El término *cepa* se emplea para designar *el cultivo* de un microbio que se ha aislado del organismo humano, del de un animal o del medio exterior.

Se designan con la denominación de *cultivos impuros o mixtos,* los que contienen microorganismos heterogéneos aislados de substratos naturales (de cavidades no estériles, de los tejidos del organismo, de los productos alimenticios, del agua, del aire, del terreno, del líquido del lavado de objetos, etc.). *Los cultivos puros* corresponden a microorganismos de una sola especie.

En la actualidad, a consecuencia del desarrollo de la Genética y de la selección de los microorganismos, se ha introducido en la Microbiología el concepto de *clona*, bajo el cual se entiende el conjunto de individuos que proceden de una sola célula.

La clasificación que ha adquirido mayor difusión en la microbiología médica es la clasificación internacional fundada por el bacteriólogo americano D. Bergey, en cuya clave (séptima y última edición de 1957), figuran más de 1.500 especies de microbios (la cantidad total conocida alcanza a más de 3.000). Todos los organismos inferiores del reino vegetal — *Protophyta* — se subdividen en 3 clases:

I clase: Schizophyceae (algas verdeazuladas);
II clase:Schizomycetes (microorganismos desprovistos de clorofila);
III clase:Microtatobiotes (rickettsias, formas filtrables de microbios).

En la clase I (Schizophyceae) se incluyen los microorganismos que forman el numeroso grupo de las algas verdeazuladas, entre las cuales no existen especies patógenas para el hombre y los animales.

En la clase II (Schizomycetes) se incluyen 10 órdenes, entre las cuales, cinco de ellas (II, III, VI, VII y VIII) no cuentan con representantes patógenos para el hombre ni para los animales homotermos. Algunas familias y géneros de los órdenes I, IV, V, IX y X contienen especies patógenas para el hombre y los animales.

Clase II. Schizomycetes

I. Orden Pseudomonadales (células movibles con flagelos polares y células inmóviles)
- 7. Familia Spirillaceae
  - 1. Género Vibrio
  - 7. Género Spirillum

II. Orden Chlamydobacteriales (bacterias filiformes, movibles e inmóviles)

III. Orden Hyphomicrobiales (bacterias que se reproducen preferentemente por gemación)

IV. Orden Eubacteriales (auténticas bacterias de forma bastonada o esférica con flagelos peritriquiales, las movibles e inmóviles)
- 4. Familia Enterobacteriaceae
  - 1. Género Escherichia
  - 2. Género Aerobacter
  - 3. Género Klebsiella
  - 8. Género Proteus
  - 9. Género Salmonella
  - 10. Género Shigella
- 5 Familia Brucellaceae
  - 1. Género Pasteurella
  - 2. Género Francisella
  - 3. Género Bordetella
  - 4. Género Brucella
  - 5. Género Haemophilus
  - 6. Género Actinobacillus
- 6. Familia Bacteroidaceae
  - 1. Género Bacteroides
  - 2. Género Fusobacterium
- 7. Familia Micrococcaceae
  - 1. Género Micrococcus
  - 2. Género Staphylocococcus
  - 3. Género Gaffkya
  - 4. Género Sarcina
  - 6. Género Peptococcus
- 8. Familia Neisseriaceae
  - 1. Género Neisseria
- 10. Familia Lactobacillaceae
  - 1. Género Diploccus
  - 2. Género Streptococcus
  - 5. Género Peptostreptococcus

12. Familia Corynebacteriaceae
    1. Género Corynebacterium
    2. Género Listeria
    2. Género Erysipelothrix
13. Familia Bacillaceae
    1. Género Bacillus
    2. Género Clostridium

V. Orden Actinomycetales (actinomicetos, células filiformes, ramificadas)

1. Familia Mycobacteriaceae
    1. Género Mycobacterium
2. Familia Actinomycetaceae
    1. Género Nocardia
    2. Género Actinomyces
3. Familia Streptomycetaceae.

VI. Orden Caryophanales (células grandes, móviles, inmóviles, segmentadas y unidas en hilos).

VII. Orden Beggiatoales (células aisladas, filiformes y, a veces, en forma de cocos. En el interior de las células existen inclusiones de azufre).

VIII. Orden Myxobactoriales (bacterias mucilagíneas, bastonadas, no rígidas, movibles. No poseen flagelos).

IX. Orden Spirochaetales (espiroquetas y treponemas. El citoplasma celular se encuentra enrollado alrededor de un eje filiforme delgado. Movibles. No son rígidas).

1. Familia Spirochaetaceae
2. Familia Treponemataceae
    1. Género Borrelia
    2. Género Treponema
    3. Género Leptospira

X. Orden Mycoplasmatales (microorganismos pequeños, polimorfos, filtrables. Las especies patógenas producen la perineumonía del ganado vacuno, la agalactia de las cabras y ovejas y la neumonía atípica del hombre).

Clase III. Microtatobiotes

I. Orden Rickettsiales

1. Familia Rickettsiaceae
    1. Género Rickettsia
    2. Género Coxiella
2. Familia Chlamydiaceae
    1. Género Chlamydia
    2. Género Miyagawanella
3. Familia Bartonellaceae
    1. Género Bartonella
4. Familia Anaplasmataceae
    1. Género Anaplasma

En el IX Congreso Internacional de Microbiología de Moscú se discutió una nueva clasificación de los virus, basada en los datos referentes al tipo de ácido nucleico (ADN o ARN), en la anatomía de los viriones: el tipo de su simetría (espiral, cúbica, binaria), en el número de capsomeros para los virus de simetría cúbica, en el diámetro de la nucleocápside para los virus que poseen una simetría espiral y en la presencia de una cubierta exterior.

Todos los virus conocidos (más de 3 000) se agrupan en el tipo Vira y subdividen en dos subtipos: los Deoxivirus, que contienen ADN y los Ribovirus, que contienen ARN. Los subtipos se subdividen, a su vez, en clases, órdenes, familias, géneros y especies. Lo mismo que en las clasificaciones de bacterias, la denominación de los virus se hace siguiendo el principo binario: la denominación del género se escribe con mayúscula y la de la especie con minúscula. Así, por ejemplo, el agente etiológico de la gripe se denomina Myxovirus influenzae, el virus de la rabia Rabiesvirus canis y el de la viruela Poxvirus variolae.

Entre los virus que contienen ADN se encuentra la familia de los Poxvirus (Poxviridae), entre los que se cuentan los virus del grupo de la viruela, las Adenoviridae (adenovirus), las Herpesviridae (virus del grupo del herpes), las Phagoviridae (fagos) o virus de las bacterias, actinomicetos y algas clorocianofíceas).

Los virus ARN forman un grupo más amplio, en el que se incluyen la familia de las Myxoviridae (agente etiológico de la gripe, de las afecciones paragripales, de la parotiditis epidémica, del sarampión, de la rabia), las Napoviridae (el agente de la polimielitis epidémica, los del Coxsackie, ECHO, los rinovirus, el virus de la fiebre aftosa y de la hepatitis infecciosa), los Arboviridae (agentes de las encefalitis de garrapatas y de los mosquitos, las fiebres hemorrágicas, la fiebre amarilla, el dengue, la fiebre del mosquito o papataci) y otros.

Además existen virus, provocadores del desarrollo de neoplasias o de leucemias, tanto de los animales como del hombre, y que por su contenido de ácidos nucleicos se incluyen, unos en el grupo de los Deoxivirus y otros en los del subtipo Ribovirus.

La clasificación expuesta, transcrita en forma abreviada, aunque no carece de defectos, es la generalmente adoptada. En este libro, las denominaciones de los microorganismos se dan de acuerdo con la nomenclatura internacional.

En la clasificación no se han incluido los representantes de los hongos ni de los protozoos monocelulares, que pertenecen a tipos independientes y que se estudian aisladamente de las bacterias, los actinomicetos, las espiroquetas las rickettsias y los virus.

MORFOLOGIA Y ESTRUCTURA DE LAS BACTERIAS

Las bacterias (del griego bacteria-bastoncito), son organismos monocelulares, desprovistos de clorofila. Por sus propiedades biológicas y sus mecanismos de reproducción, por fisiparidad, corresponden, predominantemente, a la clase de los Schizomycetes, del orden de los Eubacteriales.

El tamaño de las bacterias se mide en micrones (un micrón o micra equivale a 1/1000 de milímetro) y oscila entre 0,1 micrón (el Mycoplasma laidlawii es la más pequeña de las bacterias) hasta 2-3 por 15-20 micrones (Spirillum volutans), incluso hasta 1 mm de longitud (las sulfobacterias gigantes). La mayoría de las bacterias patógenas tienen dimensiones que oscilan entre 0.2 y 10 micras.

La forma de las bacterias esféricas presenta una relación determinada entre su superficie ($As=4\pi r^2$) y su volumen ($Vs=4/3\pi r^3$). Para las células que poseen una forma cilíndrica correcta, la fórmula difiere, siendo $At=2\pi b\ (b+2a)$; $Vi=2\pi ab^2$, en la que a es la mitad del máximo de longitud, b, la mitad del máximo del grosor y r, el radio de la célula esférica.

La forma de los microbios no es siempre constante, lo mismo que sus dimensiones. Se encuentran variaciones morfológicas en

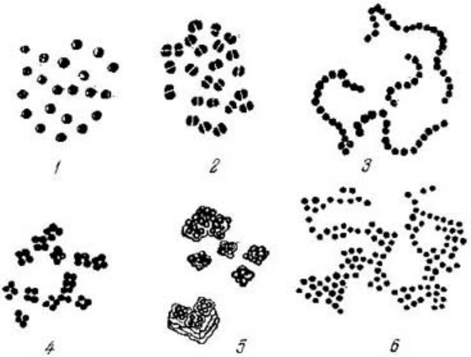


Fig. 1. Bacterias de forma esférica:
1 — micrococos; 2 — diplococos; 3 — estreptococos; 4 — tetracocos; 5 — sarcinas; 6 — estafilococos

muchas de las especies bacterianas, que se modifican bajo la influencia del medio de existencia. No obstante, en condiciones determinadas, relativamente estables, los microbios poseen la capacidad de conservar las cualidades propias a la especie a que corresponden (tamaño, forma), que adquirieron en el proceso de la evolución.

Por su aspecto exterior, las bacterias se dividen en tres formas fundamentales: esféricas (cocos), bastonadas (bacterias, bacilos y clostridios) y encorvadas (vibriones y espirilos).

Cocos. Entre estas bacterias (fig. 1) las hay esféricas, elipsoides, en forma de judía y lanceoladas. Por su disposición, carácter de división y propiedades biológicas, los cocos (del latín coccus-microorganismo esférico) se subdividen en 6 grupos:

1. *Micrococos* (Micrococcus) que se caracterizan por presentarse aisladamente o colocados desordenadamente. Son saprófitos, habitantes del agua y del aire (M. agilis, M. roseus, M. luteus y otros).

2. *Diplococos* (del griego diploos-doble), que se dividen en un plano formando parejas, unidas de dos en dos. Entre los diplococos se incluyen el neumococo, agente etiológico de la neumonía crupal, el meningococo, agente de la meningitis epidémica y el gonococo, causante de la gonorrea y de la conjuntivitis gonocócica.

3. *Estreptococos* (del griego estreptos-torcido, cadena), que se dividen en un plano y se agrupan formando cadenas de diferente longitud. Existen estreptococos patógenos para el hombre que dan lugar a diferentes enfermedades.

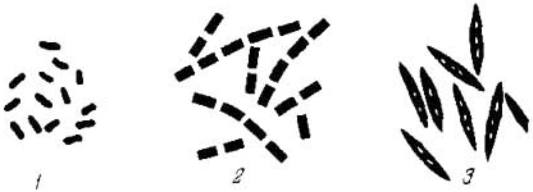


Fig. 2. Bacterias de forma bastonada:
1—bacilos con los extremos redondeados; 2—con los extremos cortados; 3—con los extremos puntiagudos

4. *Tetracocos* (del griego tetra-cuatro), que se disponen de cuatro en cuatro y se dividen en dos planos situados perpendicularmente entre sí. Se encuentran muy raras veces en calidad de agentes de enfermedades del hombre.

5. *Sarcinas* (del griego sarcio-reuno), que son formas de cocos que se dividen en 3 planos perpendiculares entre sí y aparecen como fardos constituidos por 8, 16 y más células. Se encuentran frecuentemente en el aire. Entre ellas no se han encontrado especies patógenas.

6. *Estafilococos*, que se dividen en diferentes planos, formando acúmulos, que tienen, a veces, la forma de racimos de uvas (del griego staphyle-racimo de uvas). Algunas especies de estafilococos tienen la facultad de provocar enfermedades en el hombre y en los animales.

Bastonados. Las formas bastonadas (cilíndricas) (fig. 2), se dividen en bacterias, bacilos y clostridios. A las *bacterias* corresponden aquellos microorganismos que, por regla general, no forman esporas (el coli, el del tifus abdominal, los paratíficos, los disentéricos, los diftéricos, los tuberculosos y otros). Entre los *bacilos y los clostridios* se encuentran los microbios que, en su mayoría, forman esporas (el subtilis, el de la pústula maligna, el tetánico, el de la infección gaseosa anaerobia y otros).

Por su forma, entre las bacterias de tipo bastonado, las hay cortas (la tularémica), largas (la de la pústula maligna), con los extremos romos (la mayoría de ellas) o con los extremos agudos (fusobacterias).

Por su disposición mutua, las formas cilíndricas se subdividen en tres grupos:

1) *diplobacterias y diplobacilos*, que se disponen en parejas en el sentido de su longitud (bacterias de la neumonía); 2) *estreptobacterias y estreptobacilos:* microbios que forman cadenas de diversa longitud (agentes del chancro blando y de la pústula maligna); 3) *bacterias y bacilos*, que se presentan sin un sistema determinado (entre ellas se encuentra la mayoría de las bacterias bastonadas).

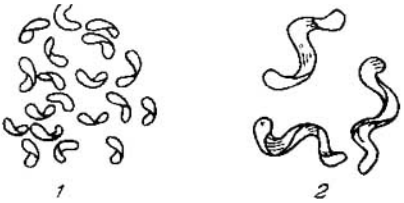


Fig. 3. Bacterias curvas:
1 — vibriones; 2 — espirilos

Unas bacterias bastonadas poseen en sus extremos engrosamientos que recuerdan la cabeza de un alfiler (agente de la difteria); otras se caracterizan por su capacidad para formar ramificaciones bajo el aspecto de retoños laterales (micobacterias de la tuberculosis y de la lepra).

El número de bacterias bastonadas es considerablemente superior al de las que tienen forma de coco. Esto se explica por las mejores condiciones de nutrición que poseen las bacterias bastonadas, a consecuencia de la mayor superficie de su organismo en relación con su volumen.

Bacterias en forma curva. En este grupo se incluyen los vibriones y los espirilos (fig. 3).

1) *Vibriones* (del latín vibrio). Son organismos que representan la cuarta parte de una vuelta de espiral de la célula bacteriana, lo que les da la forma de una coma. Representantes típicos de este género son el vibrión colérico y los vibriones del agua, que habitan en muchos depósitos de agua dulce.

2) *Espirilos* (del latín spira-vuelta). Se trata de bacterias que presentan curvas en forma de una o de varias vueltas de espiral. Entre los patógenos sólo se conoce una especie: el Spirillum minus, agente etiológico del sodoku, que es capaz de provocar en el hombre una enfermedad que se transmite por la mordedura de las ratas y de otros roedores.

* * *

Los microbios poseen la propiedad del *polimorfismo*, que consiste en una variabilidad individual, en la cual se observa una diversidad de formas celulares que aparecen independientemente de la edad y del estadio de su desarrollo. Los microbios son extraordinariamente plásticos y, con facilidad, sufren variaciones bajo la influencia de diferentes factores: temperatura, substancias nutritivas, concentración de sales, acidez, productos del metabolismo, agentes antisépticos, preparados medicamentosos y fuerzas defensivas del organismo.

Prolongadas experiencias de los microbiólogos han demostrado de manera evidente, que los individuos de las primeras generaciones de microorganismos, que se desarrollan en un medio nutritivo reciente, favorable para su crecimiento, se deferencian de los individuos de las generaciones siguientes.

El polimorfismo de las bacterias se observa, con mayor frecuencia, cuando se las cultiva en medios artificiales. Las bacterias, como resultado de su reacción de respuesta a las cualidades físicas y químicas del substrato nutritivo, forman células patológicas, diferentes por su forma y su tamaño: notablemente aumentadas de tamaño, abultadas, esferoides, piriformes o filiformes, e, incluso, formas filtrables. En consonancia con la intensidad y profundidad de la influencia ejercida sobre la célula microbiana, estas variaciones pueden ser "genotípicas" (hereditarias) y "fenotípicas" (no hereditarias). Se denomina genotipo de las bacterias al conjunto de determinantes genéticos que definen todo el complejo de sus caracteres hereditarios. El fenotipo es el complejo de caracteres que se observa en las bacterias en las condiciones concretas de su existencia. Por consiguiente, el fenotipo de las bacterias representa el resultado de la acción recíproca de su genotipo y del medio circundante.

En la capacidad de los microorganismos para modificarse bajo la influencia de los diferentes factores del medio externo, se refleja la ley general del desarrollo de los seres vivos. Esta propiedad de la variabilidad de los microorganismos se tiene en cuenta al hacerse el diagnóstico de laboratorio de las enfermedades infecciosas, así como en la preparación de productos biológicos obtenidos con fines profilácticos y terapéuticos. Esta cuestión se estudia con más detalle ulteriormente en el capítulo "Genética de los microorganismos".

⁂

Por su estructura, las bacterias son muy semejantes a las células de los vegetales y de los animales, constando de citoplasma, núcleo y cubierta.

A pesar de la aparente sencillez de la estructura de la célula bacteriana, ésta representa un ser vivo extraordinariamente complejo (ver fig. 4).

La estructura de las bacterias se estudia mediante investigaciones microquímicas y electronomicroscópicas, que se han perfeccionado considerablemente en estos últimos años y permiten determinar con bastante exactitud la estructura y los elementos constituyentes de los microorganismos.

El citoplasma de las bacterias está constituido por una mezcla dispersa de coloides, de la que forman parte el agua, proteinas, hi-

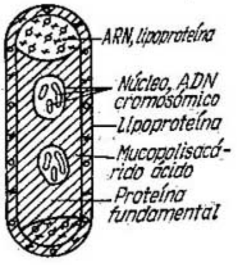


Fig. 4. Estructura de Escherichia coli

dratos de carbono, lípidos, compuestos minerales y otras substancias. Cuando envejecen los cultivos, el grado de dispersión del citoplasma de las células microbianas se modifica, adoptando la estructura de un panal, con formación de vacuolas, repletas de líquido celular.

El citoplasma bacteriano contiene diminutas partículas, cuyo tamaño varía entre 100 y 200 Å (un Angström equivale a una diez milésima de micrón) de diámetro, que están constituidas por ribonucleoproteidos, denominadas ribosomas, en las cuales tiene lugar la síntesis de las proteínas. En el citoplasma se encuentran diversas *inclusiones*: gránulos de volutina, cuerpos lipoproteícos, glucógeno, granulosa, acúmulos de pigmentos, azufre, calcio, etc.

Los gránulos de volutina se colorean más intensamente que el citoplasma celular y contienen metafosfatos, siendo muy densos para la corriente de los electrones. Por su tamaño, los granos de volutina varían entre algunos centenares de angström hasta 0,5 de micrón.

Una propiedad característica de los granos de volutina es la de colorearse metacromáticamente. Con el azul de metileno se tiñen en tono rojo violeta, mientras que el citoplasma toma un color azul.

Los granos de volutina fueron observados por primera vez en el cuerpo del Spirillum volutans, del cual recibieron el nombre. Más tarde se hallaron en el Corynebacterium diphtheriae (fig. 5) y otros; su presencia se tiene en cuenta para identificar estas bacterias al hacerse el diagnóstico de laboratorio de la difteria.

Los corpúsculos de lipoproteidos, en forma de gotas de grasa, se encuentran, con bastante frecuencia, en diversos bacilos y espirilos, desapareciendo con la inanición de las células, para aparecer de nuevo al crecer las bacterias en medios nutritivos, que contengan hidratos de carbono en abundancia. Su presencia en el citoplasma se revela mediante su coloración con sudán o fucsina.

La importancia biológica de los gránulos de volutina y de las inclusiones de lipoproteidos consiste en que sirven de materiales nutritivos de reserva, siendo utilizados por las bacterias durante los períodos de inanición.

Entre las inclusiones intracelulares se encuentran *el glucógeno y la granulosa*, cuya presencia se demuestra tratando las células con solución de Lugol: el glucógeno se colorea en rojo pardo y la granu-

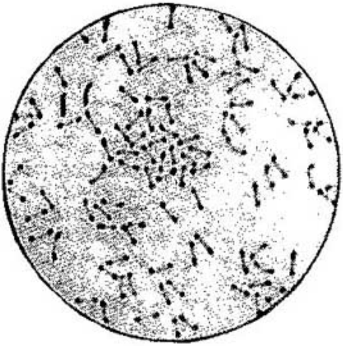


Fig. 5. Gránulos de volutina en Corynebacterium diphtheriae

losa en gris azulado. Los granos de glucógeno se perciben claramente en los bacilos anacrobios, mientras que la granulosa se encuentra, frecuentemente, en las bacterias de la fermentación butírica y, sobre todo, en el Clostridium pectinovorum.

En la composición de ciertas bacterias se han encontrado inclusiones cristaloides de origen proteínico, que han resultado ser muy tóxicas para las larvas de algunos insectos.

En el citoplasma de las sulfobacterias (Beggiatoa), que oxidan el ácido sulfhídrico, se deposita el *azufre* en forma de gotas de estructura coloidal. El azufre también posee una importancia energética, que se utiliza para la reducción del ácido carbónico.

En el citoplasma de ciertas sulfobacterias (Achromatium) se observan *gránulos de carbonato cálcico amorfo*, cuyo significado fisiológico está aún por dilucidar.

En el citoplasma de las bacterias existen vacuolas, que están constituidas por diferentes substancias disueltas en agua y envueltas por una membrana (tonoplasta) de origen lipoproteínico. El número de vacuolas en cada célula varía entre 6 y 10, pero, durante el período de crecimiento activo aumentan hasta 20. La función biológica de las vacuolas sigue aún sin explicarse. Unos autores las consideran como lugares en los cuales se depositan los productos nocivos del metabolismo, mientras que otros les atribuyen una función de procesos fermentativos suplementarios de la respiración. Es posible que las vacuolas representen formaciones que se generan en presencia de una cantidad excesiva de agua.

Con ayuda del microscopio electrónico, en el citoplasma de las bacterias se han encontrado *mitocondrias*. Estas mitocondrias poseen una membrana, un sistema de fermentos óxido-reductores, fosfolípidos y, a veces, también, metafosfatos. Su tamaño es variable, localizándose en aquellos segmentos del citoplasma donde tienen lugar los procesos de óxido-reducción. Se han observado en el Bacterium coli, en algunas especies de micobacterias, de salmonellas y de otras bacterias.

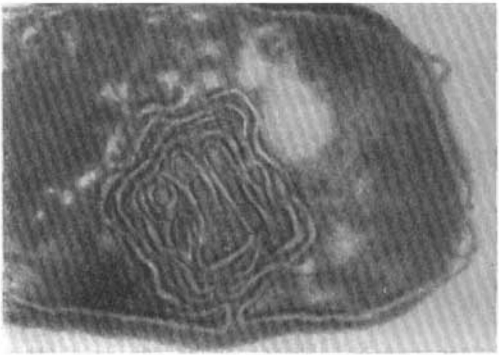


Fig. 6. Mesosoma de la célula bacteriana

Algunos autores han demostrado que en la periferia del citoplasma de algunas bacterias, que se encuentran en estadio de división, en la proximidad de los tabiques transversales de las células, existen unas membranas en forma de espiras (fig. 6), que han recibido el nombre de mesosomas. En los mesosomas se han encontrado sistemas *enzimáticos transportadores de electrones. Se supone que los mesosomas* desempeñan un determinado papel en el crecimiento de las paredes celulares y durante la división bacteriana.

Núcleo. Las bacterias poseen un núcleo indiferenciado, que participa en la actividad vital, la división y la formación de esporas. El núcleo se encuentra íntimamente vinculado al cuerpo de la célula y a sus manifestaciones funcionales en el medio externo.

Algunos autores afirman que el núcleo de las bacterias tiene un *carácter difuso, mientras que otros consideran que las bacterias* poseen un núcleo morfológicamente diferenciado o cromosomas. No obstante, esta cuestión sigue siendo discutible, por cuanto aún no se ha establecido definitivamente la estructura del núcleo bacteriano. Multitud de autores soviéticos y extranjeros han consagrado importantes investigaciones al estudio de la substancia nuclear, pero, por ahora, sólo se ha aclarado que el aparato nuclear de la célula bacteriana se halla situado en la parte central del cuerpo y que está constituido por una brida compacta de cromatina (fig. 7). *Sin embargo, se ha emitido la opinión de que en las diferentes etapas* del desarrollo de la célula bacteriana, la substancia nuclear puede encontrarse unas veces en forma discreta (dispersa) y otras en forma concreta.

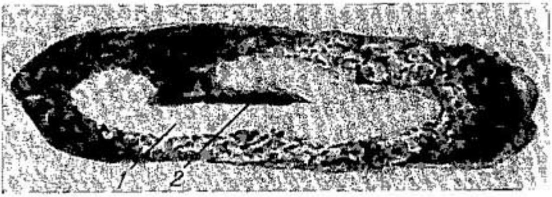


Fig. 7. Corte extrafino de una célula de Aerobacter aerogenes:
1 — vacuola nuclear; 2 — brida compacta

Hasta el momento presente no se ha resuelto aún la cuestión acerca del carácter de la división de las bacterias, es decir, si es amitótica o mitótica. Se ha demostrado que el Bacterium coli puede tener formas diploide y haploide del núcleo.

El núcleo bacteriano de las células que se encuentran en período activo de crecimiento posee el mismo coeficiente de refracción de la luz que el citoplasma. La proporción de la substancia nuclear respecto del citoplasma oscila entre los límites del 1:2 y 1:10. La substancia nuclear se puede demostrar mediante la reacción microquímica de Robinow y Feulgen para el ácido desoxirribonucleico, gracias a la cual se puede diferenciar el *ácido ribonucleico* (ARN) de origen citoplasmático, del *ácido desoxirribonucleico* (ADN), que se encuentra en la substancia nuclear. La obtención de la substancia nuclear se lleva a cabo mediante la extracción de los ácidos nucleicos, con ácido tricloracético al 5% a la temperatura de 90°C. La parte fundamental del núcleo está formada por fibrillas de ADN que tienen un diámetro entre 20 y 50 Å. A pesar de las diferencias de la constitución química que existen entre el citoplasma y el núcleo, estas estructuras celulares se encuentran íntimamente relacionadas entre sí.

Cubierta de las bacterias. Esta consta de una membrana citoplasmática y de una pared celular. Además, en algunas especies de bacterias existe una cápsula.

La membrana citoplasmática está inmediatamente contigua a la superficie interna de la pared de la célula (fig. 8). Su grosor es de 50 a 75 Å y representa la superficie diferenciada del citoplasma. Se halla constituida por una capa de lípidos y otra de proteínas, desempeñando la función de una barrera osmótica. En la superficie de la membrana citoplasmática se encuentran los sistemas enzimáticos activos que intervienen en la síntesis de las proteínas.

La pared celular de las bacterias tiene un espesor de 100 a 800 Å y una estructura estratiforme, constando de tres capas: una exterior, lipoproteínica; otra media, lipopolisacarídica y otra interna,

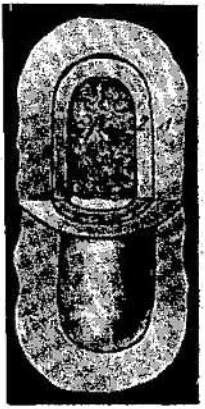


Fig. 8. Envoltura de la bacteria:
1 — cubierta (pared celular); 2 — membrana citoplasmática

rígida, compuesta de mucopolímeros. La pared celular es característica de las auténticas bacterias, faltando en las espiroquetas y en las mixobacterias. Gracias a la presencia de esa pared rígida, estratiforme, las bacterias poseen la capacidad de conservar una forma determinada. Las paredes celulares osmóticamente son permeables.

La presencia de la pared bacteriana puede demostrarse fácilmente en los casos de plasmólisis (fig. 9). Si se colocan las bacterias en una solución hipertónica de azúcar o de cloruro sódico, el citoplasma se deshidrata y se retrae y junto con la membrana citoplasmática se separa de la pared. Esta última no se modifica, haciéndose claramente visible.

Con ayuda de métodos especiales puede destruirse la parte citoplasmática de la célula y obtener una substancia que consta únicamente de paredes bacterianas. Bajo la acción de la lisozima pueden disolverse fácilmente las paredes celulares de algunas bacterias, obteniéndose protoplastos desnudos, que poseen muchas de las propiedades de las células bacterianas.

Las paredes celulares defienden a las bacterias contra la influencia perniciosa de los factores del medio exterior. A las membranas citoplasmáticas están asociadas algunas de las propiedades de la célula bacteriana, como es la de mantener una determinada presión osmótica,

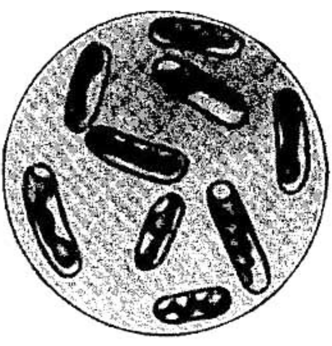


Fig. 9. Plasmólisis de las bacterias

participando también activamente en las transformaciones bioquímicas.

Protoplastos bacterianos. Como se sabe, el citoplasma de algunas células bacterianas grampositivas puede ser liberado de su pared celular mediante su disolución por el lisozima. Las bacterias desprovistas de su pared celular se denominan protoplastos, los cuales tienen forma esférica, tienen la propiedad de dividirse, crecer, respirar, sintetizar proteínas, ácidos nucleicos y fermentos y, también, la de formar esporas.

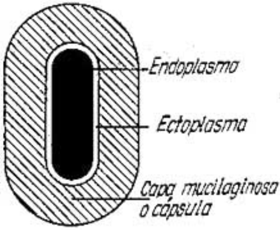
Pero, al lado de su semejanza con las bacterias, los protoplastos presentan respecto a estas últimas diferencias esenciales: son estructuras muy inestables, muy susceptibles a los cambios de presión osmótica, a las influencias mecánicas y a la aereación y carecen de la propiedad de sintetizar los componentes de la pared celular (ácidos diaminopimélico y muramínico), no siendo susceptibles a la infección por los virus de las bacterias (fagos). Además, carecen de la facultad de poder moverse activamente.

Si bajo la influencia del lisozima, o de otros factores, tiene lugar una disolución parcial de la pared celular, las células bacterianas bastonadas, preferentemente las gramnegativas, se transforman en cuerpos esféricos, que reciben la denominación de *esferoplastos.*

Entre los protoplastos se encuentran las formas L de bacterias, que representan, en realidad, una manifestación peculiar de la variabilidad de los microorganismos. Morfológicamente ofrecen el aspecto de grandes estructuras plasmáticas, de forma esférica o filiformes, habiendo recibido esa denominación en honor del Instituto Lister, donde fueron descubiertas en 1935. Su formación se debe a una perturbación de la coordinación entre el crecimiento y la división celular, apareciendo con mucha frecuencia bajo la influencia de la penicilina. A diferencia de las formas típicas de bacterias, las formas L se desarrollan en medios que contienen suero o líquido ascítico y, por regla general, no son patógenas. Por la pérdida parcial o completa de las paredes celulares, su marcada fragilidad y la facilidad con que se desintegran sus estructuras, las formas L de bacterias se aproximan a los protoplastos, tanto morfológicamente, como por sus propiedades biológicas.

Cápsula. Bajo la influencia de los diferentes factores del medio, algunos microorganismos adquieren la propiedad de formar en la superficie de su cuerpo, alrededor de la pared celular, una capa mucilaginosa más potente, que ha recibido el nombre de cápsula. La substancia capsular de las bacterias se compone de polisacáridos, glucoproteidos o polipéptidos y, en ciertas especies, también de proteínas. La cápsula tiene poca afinidad por los colorantes y se tiñe débilmente (fig. 10). La formación de las cápsulas se considera como una función de adaptación de los microbios. Los bacterias

Fig. 10. Estructura de la bacteria capsular



patógenas encapsuladas son resistentes a la fagocitosis y a la acción de los anticuerpos. La cápsula no es un componente indispensable de la célula. Con ayuda de fermentos se puede eliminar la capa mucilaginosa, sin causar alteración alguna a las bacterias, aunque, de esta manera, se disminuyen sus propiedades patógenas. La presencia de la capa mucilaginosa protege a las bacterias contra la desecación.

En algunas especies bacterianas, la substancia capsular está vinculada con la especificidad de tipo de las mismas, la cual se determina por la presencia de complejos de polisacáridos.

Existen microorganismos que únicamente forman cápsulas en el organismo de los animales y del hombre (los neumococos, los bacilos de la pústula maligna y el Clostridium perfringens), mientras que otros las forman, tanto en el organismo, como fuera de él (bacterias de la neumonía, del ozena y del rinoscleroma).

La mayoría de los microbios posee la capacidad potencial de formar cápsulas, sobre todo cuando se les cultiva en medios que contienen gran cantidad de hidratos de carbono. En las bacterias saprofíticas (Leuconostoc) se observa la formación de una cápsula general para muchos individuos. Tales acúmulos de microorganismos, agrupados en una sola cápsula, se denominan *zoogleas.*

Para demostrar la presencia de la cápsula se emplean métodos especiales de tratamiento de las bacterias, que también son empleados con fines diagnósticos. No obstante, a pesar de que la formación de cápsula constituye un carácter específico, ésta puede perderse, tanto en condiciones naturales, como artificiales.

Flagelos. Las bacterias movibles se dividen en reptadoras y nadadoras. *Las bacterias reptadoras* se mueven lentamente (se arrastran) por superficies de apoyo, como resultado de contracciones ondulantes de su cuerpo, que dan lugar a modificaciones periódicas de la forma de la célula. Entre éstas se encuentran las Mixobacterium, las Beggiatoa y las Thiothrix.

Las bacterias nadadoras se mueven libremente en los medios líquidos, están provistas de flagelos, que son unas formaciones citoplasmáticas, semejantes a hilos finos, de un diámetro que varía

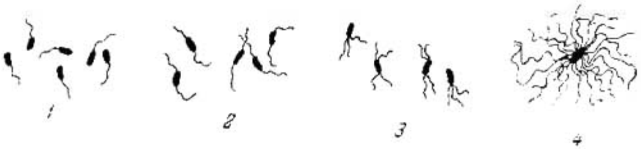


Fig. 11. Flagelos de las bacterias:
1 — monotricos; 2 — anfitricos; 3 — lofotricos; 4 — peritricos

entre 0,02 y 0,05 micras y una longitud entre 6 y 9 micras, llegando, en algunos espirilos, hasta 80-90 micras.

Se ha determinado experimentalmente, que los flagelos se hallan compuestos de substancias proteínicas, aunque éstas se diferencian notablemente de las proteínas que constituyen el cuerpo de las bacterias. En la substancia de los flagelos se ha demostrado, con ayuda de la cromatografía en papel, la presencia de diferentes aminoácidos: lisina, ácidos aspártico y glutamínico, alanina y otros. Se supone que los flagelos tienen su punto de fijación en unos gránulos basales, situados en la zona periférica del protoplasma.

La demostración de los flagelos se lleva a cabo mediante la observación microscópica en fondo obscuro, con ayuda de métodos especiales de tratamiento con mordientes, la adsorción en su superficie de diferentes substancias y colorantes, así como mediante el microscopio electrónico. Este último método permitió revelar la forma espiral de los flagelos y su estructura helicoidal. El eje del flagelo consta de dos hilos finísimos, retorcidos entre sí y cubiertos de una funda.

Según la disposición en que se encuentran los flagelos, los microorganismos se dividen en cuatro grupos (fig. 11): 1) *monotricos*, que tienen un solo flagelo en un extremo (vibrión colérico, bacilo del pus azul: Pseudomonas aeruginosa); 2) *anfitricos*, que poseen dos flagelos dispuestos en ambos polos o un haz de flagelos en cada polo (Spirillum volutans); 3) *lofotricos*, que tienen un haz de flagelos en uno solo de sus extremos (bacterias de la leche verdeazulada: Pseudomonas cyanogena, Alcaligenes faecales) y 4) *peritricos*, que presentan flagelos por toda la superficie de la célula (Bacterium coli, salmonellas del tifus abdominal y de los paratifus A y B).

La clasificación expuesta es condicional. Al estudiar los flagelos con el microscopio electrónico se ha comprobado, que algunos monotricos tienen los flagelos, no en un extremo, sino en el lugar de tránsito de la superficie lateral, hacia el polo. Se ha demostrado que muchas bacterias, que antes se consideraban monotricas, poseen varios flagelos, poniéndose en duda, por otra parte, la existencia de anfitricas, suponiéndose que éstas representan, en realidad, dos células incompletamente divididas, con los flagelos situados en los extremos opuestos.

El movimiento de las bacterias, con ayuda de los flagelos, puede ser el resultado de contracciones periódicas, que tienen lugar a lo largo de la línea espiro-helicoidal. Es posible que el mecanismo de movimiento de las bacterias se deba a un proceso termocinético, suponiéndose que el calor que se genera como resultado del metabolismo interno, se elimina al exterior por intermedio de los flagelos. Como fuente de energía actúa el ATF. La diferencia de temperatura, que así se produce, provoca corrientes de agua a lo largo de los flagelos y, consecuentemente, también el movimiento de las bacterias en dirección opuesta. Asimismo existen otras hipótesis acerca del mecanismo del movimiento de las bacterias.

El carácter de los movimientos de las bacterias depende del número de flagelos, de la edad y de las cualidades del cultivo, de la temperatura, de la presencia de substancias químicas y de otros factores. La máxima movilidad la poseen las monotricas (60 micras por segundo). En las peritricas suele observarse una movilidad entre los límites de 25 y 30 micras. Algunas especies de microbios movibles avanzan con una velocidad de hasta 200 micras por segundo, y las hay que en una hora pueden recorrer una distancia 2.000 veces superior a su propia longitud.

La movilidad de las bacterias se determina por medio de los métodos de la gota "pendiente" o "comprimida". Esta determinación se utiliza en la práctica de laboratorio para la identificación de los vibriones coléricos, de las bacterias disentéricas, tifo-abdominales, paratíficas y otras.

Aunque la presencia de los flagelos sirve de carácter específico, éstos no constituyen siempre una necesidad vital, ya que también existen variedades de bacterias sin flagelos, que son movibles.

En diversas especies microbianas existen *pestañas*, que son unas formaciones considerablemente más cortas y finas que los flagelos. Dichas pestañas cubren todo el cuerpo de la célula y su número oscila entre 100 y 250 en cada individuo. Las dimensiones de las pestañas son de 0,3 a 1,0 micras de longitud por 0,01 micra de grosor. Se supone que las pestañas no son órganos de locomoción, sino que sirven para fijar la célula microbiana a la superficie de algunos substratos. Es posible que las pestañas participen en la alimentación de las bacterias, ya que incrementan, en grado considerable, la superficie de la célula bacteriana.

Aparte de la movilidad activa que poseen las bacterias, gracias a sus flagelos o como resultado de las contracciones de su cuerpo, los microbios tienen, además, la capacidad de realizar el *movimiento molecular pasivo* o *browniano*. En 1827 R. Brown demostró, que las pequeñas partículas suspendidas en líquidos o en un medio gaseoso, presentan movimientos caóticos ininterrumpidos, consecutivos a los movimientos térmicos de las moléculas del medio circundante. El desplazamiento de las partículas con el movimiento browniano, que se halla sometido a las leyes matemáticas de la estática molecular, es universal y se realiza independientemente del medio circundante y de la naturaleza de las partículas (organismos vivos y objetos inanimados). La intensidad del movimiento browniano depende del tamaño de las partículas, del roce interno, de la viscosidad del medio y de la temperatura. Las partículas que tienen dimensiones superiores a 5-10 micras, no presentan movimientos progresivos de desplazamiento, sino, únicamente, movimiento browniano. Las partículas de tamaño superior a 50-100 micras, tampoco presentan movimientos rotatorios.

Esporas y esporogénesis. Las endosporas son formaciones intracelulares esféricas u ovales. La génesis de las esporas es uno de los estadios del ciclo de desarrollo de determinados microorganismos, que se ha formado en el proceso de la evolución en la lucha por la conservación de la especie. La capacidad de esporogénesis la poseen algunos microorganismos, preferentemente de tipo bastonado (bacilos y clostridios), tales como los agentes de la pústula maligna, del tétanos, de la infección gaseosa anerobia, del botulismo y algunas especies saprofíticas, que viven en el terreno, en el agua y en el organismo de los animales. Es relativamente raro que se observe la formación de esporas en los cocos (Sarcina lutea, Sarcina ureae) y en las formas vírgula (Desulfovibrio desulfuricans) y vibriones.

La formación de esporas tiene lugar en el medio externo (en el terreno y en los medios de cultivo) y no se observa en los tejidos del cuerpo humano o de los animales.

El proceso de esporogénesis se desarrolla consecutivamente en cuatro estadios: 1) estadio preparatorio; 2) estadio de prespora; 3) estadio de la formación de la envoltura y 4) estadio de maduración.

Al ir a parar los bacilos a un medio determinado, sobre todo de condiciones desfavorables, se operan en ellos ciertas modificaciones estructurales. En uno de los segmentos de la célula. el citoplasma se condensa, formándose la prespora, que se cubre después de una envoltura densa, multiestratificada, poco permeable, mientras que el resto de la célula termina por sucumbir. En lugar de la forma vegetativa, se genera una espora madura, que representa aproximadamente la décima parte de la célula materna. Este proceso de formación de la espora se termina en el curso de 18 a 20 horas.

Las esporas se caracterizan por presentar una gran refringencia de la luz y, al observarlas con el microscopio sin teñir, ofrecen el aspecto de granos brillantes, que toman con dificultad los colorantes. A consecuencia de poseer una envoltura compacta, formada por multitud de capas, de estructura laminar, una cantidad mínima de agua libre y una elevada proporción de calcio y de lípidos, las esporas presentan una gran resistencia a la acción de los factores del medio circundante y pueden conservarse durante un período prolongado (de años) en condiciones desfavorables. Las esporas de algunos bacilos son resistentes a la ebullición y a la influencia de concentraciones elevadas de substancias desinfectantes, muriendo en la autoclave, bajo la acción del vapor de agua saturado, a la temperatura de 115-125°C, así como en el horno seco de Pasteur a la temperatura de 150-170°C.

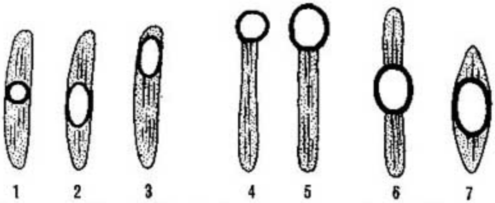


Fig. 12. Formas y disposición de las esporas en los bacilos y clostridios: 1, 2, 6, 7—central; 3—subterminal; 4, 5—terminal

Las esporas, cuando se encuentran en condiciones favorables, se desarrollan y se vuelven a transformar en formas vegetativas. En esas condiciones, las esporas se hinchan, aumentan de tamaño, se incrementa su contenido en agua y se intensifican sus procesos metabólicos y, entonces, comienzan a teñirse más fácilmente con los colorantes de anilina. Desde la envoltura de la espora, en su centro o entre los polos y el centro, aparece una prominencia que va creciendo, hasta convertirse en un bastoncillo. Generalmente, el desarrollo de este último se efectúa mucho más rápidamente que la formación de la espora (en el curso de 4-5 horas).

En los bacilos, la esporogénesis no constituye una función reproductora, ya que, en la mayoría de ellos, no se forma más que una sola espora.

Por el carácter de la localización (fig. 12), en el cuerpo de los bacilos y clostridios, las esporas pueden ser: *centrales*, situadas en el centro de la célula (como en el agente de la pústula maligna); *terminales*, situadas en un extremo del bacilo (como en el agente del tétanos) y *subterminales*, situadas cerca del extremo (como en el agente del botulismo, de la gangrena gaseosa anaerobia, etc.).

En algunas especies de microorganismos esporógenos, el diámetro de las esporas excede al grosor de la célula bacteriana. Si las esporas se hallan situadas subterminalmente, las bacterias adquieren forma de huso, como sucede en los clostridios de la fermentación butírica (Clostridium butyricum y otras).

En los clostridios del tétanos, las esporas también tienen un diámetro superior al grosor de los mismos, pero se encuentran situadas en un extremo, por lo que la bacteria adquiere la forma de un palillo de tambor.

La capacidad para formar esporas se emplea en la clasificación de los microorganismos, así como para la elección de los métodos de desinfección de objetos, locales, productos alimenticios y otros artículos. La capacidad de esporogénesis puede perderse si se hacen siembras frecuentes en nuevos medios de cultivo o cultivándolos a temperaturas elevadas.

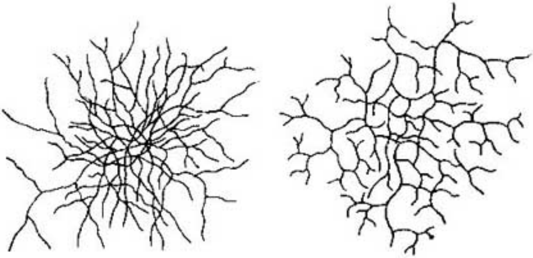


Fig. 13. Forma general de los micelios en los actimonicetos

MORFOLOGIA Y ESTRUCTURA DE LOS ACTINOMICETOS

Los actinomicetos (del griego mykes-hongo y actis-rayo) son microorganismos monocelulares que pertenecen a la clase de los Schizomycetes, orden de los Actinomycetales. Su cuerpo está constituido por *el micelio*, que se presenta bajo el aspecto de filamentos delgados ramificados (de 0,2 a 1,2 micras), desprovistos de tabiques (hifas) (fig. 13).

En algunas especies, los micelios se desintegran en formas débilmente ramificadas. En los cultivos recientes, el citoplasma de las células de los actinomicetos aparece homogéneo, refractando la luz en diverso grado, y contiene algunos gránulos de cromatina. Cuando envejecen los cultivos, en las células del micelio aparecen vacuolas, granulaciones y gotas de grasa, formándose individuos en forma de bastoncitos. La membrana se vuelve frágil, quebrándose con facilidad, con lo cual se produce una lisis parcial de las células. En los actinomicetos, lo mismo que en las bacterias, no se han encontrado núcleos celulares diferenciados; en los filamentos de los micelios se observan granos de cromatina. Los actinomicetos se reproducen mediante el desarrollo de las esporas (fig. 14), que se hallan fijas en los esporangios (fig. 15) y mediante fragmentación, es decir, gracias al desmembramiento de las hifas.

El orden de los actinomicetos consta de cuatro familias:

Mycobacteriaceae, Actinomycetaceae, Streptomycetaceae y Actinoplanaceae. A la familia de las Mycobacteriaceae pertenecen los agentes de la tuberculosis y de la lepra; a la de las Actinomycetaceae, el agente de la actinomicosis y especies acidorresistentes apatógenos para el hombre.

Entre los actinomicetos de la familia de las Streptomycetaceae se encuentran especies que tienen la capacidad de generar substancias antibióticas, como los estreptomicetos productores de la estreptomicina, la cloromicetina, la clorotetraciclina, la oxitetraciclina, la neomicina, la nistatina y otros. La familia de las Actinoplanaceae no cuenta con especies patógenas para el hombre o los animales.

MORFOLOGIA Y ESTRUCTURA DE LAS ESPIROQUETAS

Desde el punto de vista genético, las espiroquetas (del latín spira-espiral y del griego chaite-pelo) ocupan una posición intermedia entre las bacterias y los protozoos.

Las espiroquetas se diferencian de las bacterias y de los hongos por su estructura, teniendo la forma de una espiral, que recuerda la de un sacacorchos. Sus dimensiones oscilan entre amplios límites (entre 0,3 y 1,5 micras de grosor y de 7,0 a 500 micras de largo). El cuerpo de la espiroqueta consta de un filamento eje y del citoplasma, que está enrollado en espiral alrededor de aquél. No se les ha encontrado un núcleo diferenciado; carecen de la membrana típica de las bacterias, habiéndoseles descubierto, con el microscopio electrónico, una fina membrana (periplasto), en la cual se halla contenido el citoplasma. Las espiroquetas no forman esporas ni cápsulas y carecen también de flagelos. En algunas especies se ha encontrado, mediante el microscopio electrónico, unas formaciones filiformes muy finas, semejantes a flagelos, situadas en las extremidades.

No obstante la falta de flagelos, las espiroquetas poseen una movilidad activa, a consecuencia de la flexibilidad de su cuerpo. En las espiroquetas se distinguen movimientos rotatorios alrededor de su eje; movimientos de avance, que se caracterizan por oscilaciones hacia adelante y hacia atrás; movimientos de ondulación que recorren a lo largo de todo el organismo y movimientos de encorvamiento durante el que se doblega el cuerpo hasta formar un ángulo determinado.

Por el método de Romanovski-Giemsa, estos microorganismos se tiñen unos de color azul, otros de azul violado y otros de color rosado. Un buen método para tratar las espiroquetas es la impregnación argéntica. Las propiedades tintoriales (reacción con los colorantes), se utilizan para diferenciar las espiroquetas saprofíticas de las patógenas.

Clasificación de las espiroquetas. El orden de las Spirochaetales consta de dos familias: la de las Spirochaetaceae y la de las Treponemataceae.

En la familia de las Spirochaetaceae se incluyen saprófitos (Spirochaeta, Saprospira, Cristispira), que son células de gran tamaño, hasta de 200-500 micras, algunas de las cuales poseen crestas onduladas, tienen los extremos agudos o romos (fig. 16) y viven en substratos cadavéricos, en depósitos de agua estancada y sucia o en el intestino de animales poiquilotermos. Por el método de Romanovski-Giemsa se tiñen de color azulado.

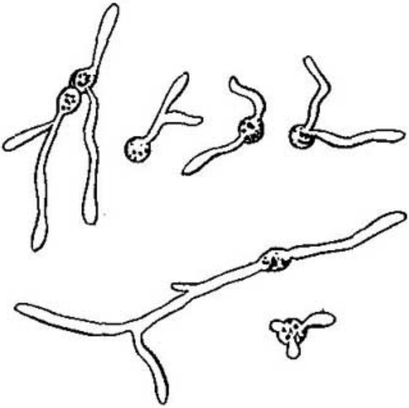


Fig. 14. Desarrollo de las esporas en los actinomicetos

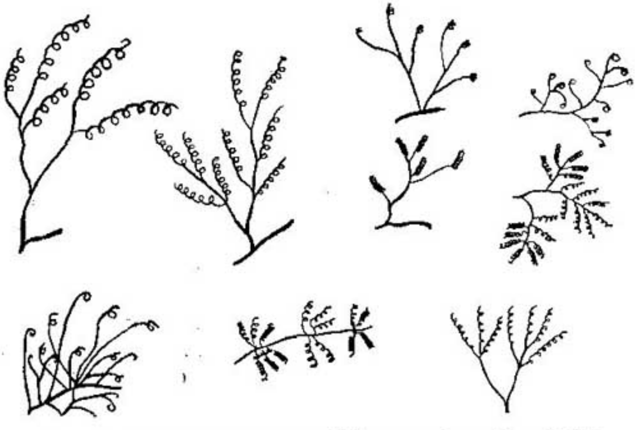


Fig. 15. Estructura de los conidióforos en los actinomicetos

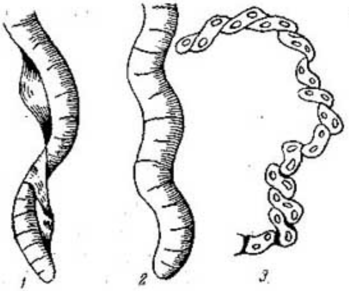


Fig. 16. Morfología de las espiroquetas: 1 — espiroqueta; 2 — saprospira; 3 — cristispira

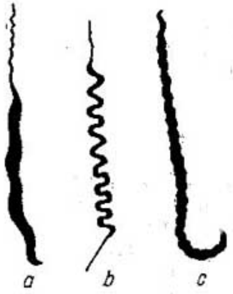


Fig. 17. Borrelia (*a*); treponema (*b*); leptospira (*c*)

A la familia de las Trenonemataceae pertenecen 3 géneros: Borrelia, Treponema y Leptospira (fig. 17).

El género *Borrelia* (A. Borrel) se diferencia de las espiroquetas por ser las espirales de sus células grandes y desiguales, de ondulaciones suaves, en número que oscila entre 3 y 10. Es patógeno para el hombre el agente del tifus recurrente, que se transmite por piojos (Borrelia recurrentis) y garrapatas (Borrelia pérsica y otros). Por el método de Romanovski — Giemsa se colorean en tono azul violado.

El género *Treponema* (del griego trepein-girar y nema-hilo) está constituido por células delgadas, flexibles, con 6-14 espiras. Con el microsopio no se les distingue el filamento o cresta del eje. Las terminaciones de los treponemas son agudas o romas y, en algunas especies, se perciben en los polos filamentos finos estirados. En el citoplasma se han encontrado granos de volutina de 40 a 90 milimicras de diámetro. Por el método de Pomanovski-Giemsa se colorean en tono rosa pálido. Un representante típico de este género es el agente causante de la sífilis, el Treponema pallidum.

El género *Leptospira* (del griego leptos-delgado), se caracteriza por la fina estructura del cuerpo celular. Las leptospiras tienen un gran número de espiras, íntimamente apretadas unas contra otras, en forma de pequeñas espirales primarias. Las leptospiras presentan movimientos bastante complejos y activos. Durante sus movimientos, los extremos de la leptospira giran rápidamente, formando un ángulo recto, respecto de la parte fundamental de su cuerpo. En estado de reposo presentan el aspecto de ganchos, y, cuando se mueven con rapidez, recuerdan a los ojales. Las espiras secundarias dan, con frecuencia, a las leptospiras apariencia de paréntesis o de una letra S. Su citoplasma refracta débilmente la luz. Por el método de

Romanovski-Giemsa se tiñen en tono rosado. Algunas especies patógenas para el hombre y los animales provocan leptospirosis ictérica o anictérica.

MORFOLOGIA Y ESTRUCTURA DE LOS MICOPLASMAS

Los micoplasmas pertenecen a la clase de los esquizomicetos, orden de los Mycoplasmatales, que son bacterias que tienen un diámetro de 100 a 150 milimicras, a veces de 200 a 700 milimicras, no forman esporas y son inmóviles. Los micoplasmas son los microorganismos más diminutos. Sobre ellos llamó por primera vez la atención L. Pasteur, al estudiar el agente etiológico de la pleuroneumonía del ganado vacuno. Sin embargo, L. Pasteur no logró entonces poder aislarlo en cultivo puro, con los medios de cultivo usuales de que disponía, ni descubrirlo con el microscopio óptico. A causa de ello, este género de microorganismos fue considerado como virus. En 1898, E. Nocard y E. Roux demostraron que el agente causante de la pluroneumonía puede desarrollarse en medios nutritivos complejos, que no contienen células de cultivos de tejidos. W. Elford estableció, utilizando filtros especiales, que este microorganismo tiene dimensiones de 125 a 150 milimicras. De esta manera resultó que los micoplasmas son, por su tamaño, incluso menores que algunos virus. A consecuencia de la falta de una auténtica pared celular, los micoplasmas se caracterizan por su acentuado polimorfismo, pudiendo tener forma esférica, granulosa, filiforme, de racimos de uva, anular u otras. Pueden ser filtrables. El polimorfismo se observa, tanto en los cultivos, como en el organismo del hombre y de los animales. No se conocen formas homogéneas. El aparato nuclear está dispuesto desordenadamente. Existen especies patógenas y apatógenas. El representante más típico de las especies patógenas es el agente etiológico de la pleuroneumonía del ganado vacuno.

Actualmente se han aislado más de 30 representantes de este orden, que son las bacterias más pequeñas conocidas. Se les ha encontrado en el terreno, en las aguas residuales, en diferentes substratos y en el organismo del hombre y de los animales. Teniendo en cuenta que los micoplasmas atraviesan muchos filtros y, además, crecen en los medios que no contienen células de tejidos vivos, se les considera como microorganismos que ocupan una posición intermedia entre las bacterias y los virus. Desde el punto de vista químico, los micoplasmas se aproximan más a las bacterias, conteniendo hasta 4% de ADN y 8% de ARN.

MORFOLOGIA Y ESTRUCTURA DE LAS RICKETTSIAS

Por sus propiedades, las Rickettsias ocupan un lugar intermedio entre las bacterias y los virus. Estas son microorganismos polimorfos (fig. 18).

Las formas cocoideas presentan el aspecto de granos muy pequeños, homogéneos u ovoides, de un diámetro aproximadamente de 0,5 micras, adoptando, frecuentemente, una disposición diploforme.

Las formas bastonadas de rickettsias son formaciones cortas de 1 a 1,5 micras de diámetro, con granos en los extremos, o se presentan como bastoncillos alargados, finos, encorvados, por lo común, de una longitud hasta de 3 a 4 micras.

Las formas filiformes (micelares) alcanzan un tamaño de 10 a 40 micras y más, presentando, a veces, el aspecto de hilos encorvados y granulosos.

Las rickettsias no forman ni esporas ni cápsulas, son inmóviles y se impregnan bien con la plata por el método de Morozov. También se tiñen por los métodos de Romanovski-Giemsa y de Ziehl-Neelsen.

Mediante la microscopia electrónica y los métodos citoquímicos de investigación, se ha establecido en las rickettsias la presencia de una capa exterior limitante, un cuerpo central e inclusiones granulosas. La capa exterior tiene un grosor de 5-10 milimicras y desempeña el papel de envoltura. La zona intermedia tiene un diámetro de 25 milimicras y contiene gránulos de 5 milimicras de tamaño. El cuerpo central tiene una configuración irregular.

Las rickettsias se multiplican mediante la división de las formas cocoideas o bastonadas, con formación de populaciones homogéneas del tipo correspondiente. También se reproducen como resultado de la partición de formas filiformes, que ulteriormente se tranforman en cocoideas o bastonadas.

Las rickettsias patógenas afectan la hombre y a diversas especies de animales. Las enfermedades que producen las rickettsias se denominan rickettsiosis. Un típico representante de las rickettsias es la Rickettsia prowazekii (nombre

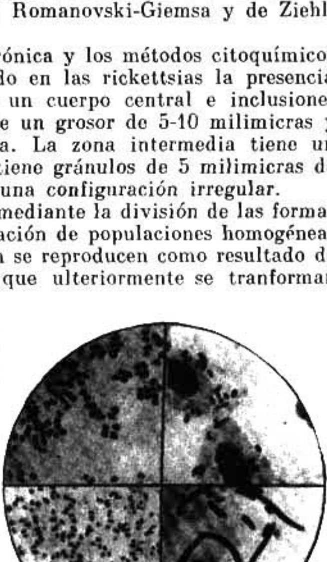


Fig. 18. Polimorfismo de las rickettsias

1—en formas de cocos: 2—3-pequeñas, bastonadas; 4—filiformes dado en honor del investigador americano G. Ricketts y del checo S. Prowazek), que es el agente etiológico del tifus exantemático.

Las rickettsias se incluyen entre los parásitos obligados, viven y se reproducen únicamente dentro de las células (citoplasma y núcleo) de los tejidos del hombre y de los animales y de los agentes transmisores.

El orden de los Rickettsiales consta de 4 familias: Rickettsiaceae, cuya característica se ha dado anteriormente; las Chlamydiaceae, microorganismos grandes (de 0,30 a 0,45 micras), que son los agentes etiológicos de la ornitosis, psitacosis, el tracoma, el linfogranuloma venéreo y otras enfermedades; las Bartonellaceae, parásitos de los eritrocitos humanos, y las Anaplasmaceae, parásitos de los eritrocitos de animales.

MORFOLOGIA Y ESTRUCTURA DE LOS VIRUS

La denominación de "virus" (del latín virus-veneno de origen animal) fue dada por L. Pasteur a muchos agentes de enfermedades infecciosas y M. Beijerinck la aplicó al agente etiológico de la enfermedad mosaico del tabaco. Más tarde se comenzó a sobreentender por virus los microorganismos que atraviesan las bujías de porcelana, las placas de amianto y las membranas de ultrafiltración graduada (virus filtrables). En la actualidad, se ha demostrado que muchos microorganismos de naturaleza bacteriana tienen la propiedad de poder filtrarse y, por ello, el término de "virus filtrable" ha dejado de utilizarse.

Los virus no tienen estructura celular, caracterizándose por sus reducidas dimensiones, que oscilan entre los límites de 10 y 350 milimicras.

Morfología. Los virus se dividen, por su forma, en varios grupos:

1) *Virus de forma esférica.* A este grupo pertenecen los virus de la gripe (ver fig. 129), de la parotiditis, de la encefalitis japonesa, del sarcoma de las gallinas, así como los corpúsculos, semejantes a virus, que se encuentran en tumores humanos, etc. El tamaño de estos virus esferoides varía entre 7 y 200 milimicras.

2) *Virus de forma bastonada.* En este grupo están incluidos los virus de la enfermedad mosaico del tabaco (fig. 19), de la patata y otros. Tienen una longitud de 300 milimicras y un grosor de 15 milimicras.

3) *Virus de forma cuboidea.* Esta forma la presentan los virus de la vacuna antivariólica (viruela bovina) (fig. 20), de la viruela de los canarios, del molusco contagioso y otros. Su tamaño es de 30 a 350 milimicras.

4) *Virus de forma de espermatozoide.* Esta forma es característica de los virus de las plantas inferiores (fagos), cuyas dimensiones varían entre 47-104, hasta 10-225 milimicras (ver fig. 45).

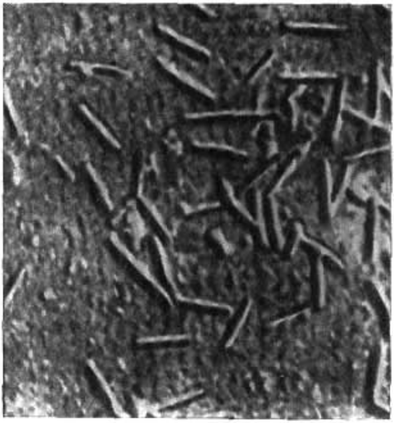


Fig. 19. Virus de la enfermedad mosaico del tabaco

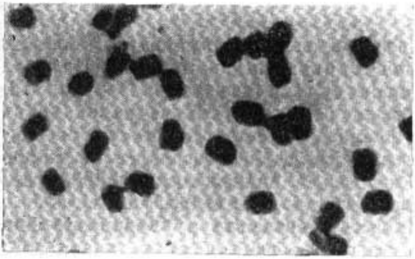


Fig. 20. Virus de la vacuna (forma rectangular)

Las dimensiones de los virus se determinan por medio de: 1) la filtración a través de membranas coloides; 2) la sedimentación en centrífugas de grandes velocidades y 3) con el microscopio electrónico (ver tabla 2).

Tabla 2

Dimensiones de los virus (en milimicrones) determinadas por diferentes métodos

Virus	Método de determinación		
	Ultrafiltración	Ultracentrifugación	Examen con el microscopio electrónico de preparados limpios
La rabia (natural)	100—150	—	110—120
Viruela bovina	125—175	170—180	227—305
Enfermedad mosaico del tabaco	15—25	—	15—300
Varicela	—	—	150—200
Dengue	20—30	—	—
Herpes	100—150	180—220	133—233
Parotiditis	—	—	233±35
Sarampión	—	—	90—100
Gripe A_2	80—120	70—116	123±1,18
Gripe B	—	97,3	90—110
Fagos de diversas bacterias	—	—	Cabeza 47—104; cola 10—225
Poliomielitis	8—12	28	8—27
Encefalitis japonesa	20—30	—	—
Fiebre amarilla	12—27	—	50—55
Fiebre aftosa	8—12	17—20	20—32

Los virus constan de ácido nucleico (ADN o ARN) y de una envoltura proteica, que contiene los sistemas enzimáticos, con ayuda de los cuales el virus penetra en las células de los tejidos. La envoltura o membrana superficial ha recibido el nombre de cápsida y se compone de determinada cantidad de capsómeros.

Los ácidos nucleicos están situados en la profundidad de las proteínas de los virus. El análisis roentgenológico de la estructura de los virus ha demostrado, que el ARN del virus de la enfermedad mosaico del tabaco se encuentra profundamente sumergido en la proteína y no constituye, como antes se suponía, un eje en el que estuviesen ensartadas subunidades proteicas semejantes a discos. Los componentes nucleicos y proteicos se encuentran en proporciones mutuas, rigurosamente fijas en el espacio. Unos virus se caracterizan por su estructura compleja y otros por la sencillez de la misma. El virus de la vacuna antivariólica contiene proteína, ADN, lípidos, hidratos de carbono, riboflavina, biotina y cobre. El virus de la enfermedad mosaico del tabaco consta de proteínas y ARN, conteniendo, además, 2,5% de hidratos de carbono y 2,2% de residuos minerales.

Los viriones (que son los individuos aislados de los virus), cuando se les trata con soluciones débiles de sosa cáustica, se hinchan y, después, se desintegran, saliendo su contenido a través de la envoltura superficial, que queda así en los preparados con el aspecto de "sombras". En las soluciones hipertónicas de sacarosa, el volumen de los viriones se reduce, mientras que en las hipotónicas aumenta.

En gran número de infecciones producidas por virus se forman inclusiones intracelulares, muchas de las cuales son perfectamente visibles con el microscopio óptico, lo cual se utiliza en el laboratorio con fines diagnósticos, en los casos de rabia, viruela y otras enfermedades.

Los virus son parásitos obligados; viven y se reproducen en las células de los organismos vivos (plantas superiores e inferiores, artrópodos, animales salvajes y domésticos y el hombre), pero también pueden multiplicarse en los homogenados de diferentes tejidos y órganos.

Muchas especies de virus son patógenas para el hombre, provocando diversas enfermedades: la viruela natural, la rabia, algunos tumores, la gripe, el sarampión, las encefalitis, la hepatitis epidémica, las fiebres hemorrágicas, la poliomielitis, las enfermedades producidas por los virus coxsackies, la fiebre aftosa y otras.

Las afecciones producidas por virus representan aproximadamente 3/4 de todas las enfermedades infecciosas padecidas por el hombre.

Naturaleza de los virus. La cuestión acerca del origen de los virus y de su naturaleza es objeto de numerosas investigaciones y discusiones teóricas.

Unos investigadores consideran a los virus como formas acelulares de sistemas parasitarios vivos, asociadas íntimamente, desde un punto de vista funcional, con las células del organismo hospedero, pero siguiendo un desarrollo autónomo y, genéticamente, independiente de aquél. Otros autores estiman que los virus representan factores genéticos celulares, capaces de sintetizar la cubierta proteínica que los defiende contra las influencias perniciosas del medio circundante y que les permite poder penetrar en las células. Hay, además, otros investigadores que niegan la naturaleza viva de los virus y los consideran como substancias —nucleoproteidos transmisibles— que poseen propiedades patógenas y que se originan continuamente a partir de la substancia celular.

En 1935, W. Stanley obtuvo el virus de la enfermedad mosaico del tabaco en forma cristalizada (fig. 21). Los cristales poseen todas las propiedades del agente etiológico de la citada enfermedad. Por su estructura química,

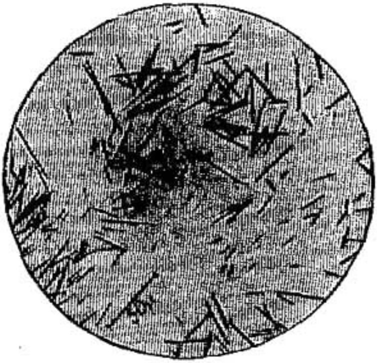


Fig. 21. Cristales del virus de la enfermedad mosaico del tabaco

este virus es un nucleoproteido, de forma bacilar, con un peso molecular de 50.000.000 y constituido por un 94% de proteínas y 6% de ácido nucleico.

En 1955, J. Frenkel-Conrat y R. Williams lograron resintetizar el virus típico del mosaico del tabaco, capaz de producir en las plantas las lesiones características, partiendo de algunos componentes del mismo que carecían de actividad biológica. Los citados autores separaron el ácido ribonucleico de la proteína. Resultados análogos fueron obtenidos en 1963 por G. Kochran y sus colaboradores, estudiando extractos acelulares de hojas infectadas con virus del mosaico del tabaco.

La resíntesis del virus, en las condiciones de las investigaciones de laboratorio, abre grandes perspectivas para el estudio de muchas cuestiones de virología. Se ha demostrado que también otros virus vegetales pueden encontrarse en estado cristalizado. En estos últimos años se ha demostrado que las cualidades infecciosas las posee el ácido nucleico; la envoltura exterior no participa en este proceso. Así, por ejemplo, los ácidos nucleicos obtenidos por el método de la desproteinización fenólica de los virus de la gripe, de la fiebre aftosa y de la encefalitis de garrapatas, resultaron ser capaces de provocar alteraciones en los embriones de pollo, en los cultivos de tejidos y en los animales experimentales susceptibles. No obstante, esta cuestión de tan extraordinaria importancia exige aún la acumulación de datos obtenidos experimentalmente, en cantidad suficiente para que se puedan fundamentar conclusiones de tanta responsabilidad y que tienen una significación biológica general.

La capacidad que poseen algunos virus de formar verdaderos cristales, como los que se observan en los minerales y las sales inorgánicas, confirma la opinión de que los virus tienen una naturaleza inanimada. Como se sabe, ni las bacterias ni las rickettsias forman cristales.

Ulteriormente, al profundizarse más el estudio, resultó que el fenómeno de la cristalización no resuelve la cuestión acerca de la naturaleza de los organismos. La cristalización depende de la masa y de la estructura de las partículas que forman la retícula cristalina. La masa de tales cuerpos, como las bacterias, las rickettsias y los grandes virus, es demasiado voluminosa para que éstos puedan constituir unidades estructurales de cristales, mientras que los virus pequeños, que poseen dimensiones relativamente reducidas, pueden cristalizarse, merced a la acción de las fuerzas intermoleculares de adhesión y su constitución fisicoquímica.

En la actualidad se ha acumulado bastante cantidad de datos que confirman la teoría, científicamente fundada, de que la vida puede manifestarse, no sólo en las formas celulares, sino también en las formas extracelulares de estructuras complejas, compuestas de moléculas de nucleoproteidos. Entre tales formas acelulares deben incluirse las rickettsias y los virus.

Clasificación de los virus. No existe aún una clasificación de los virus, basada científicamente, que esté generalmente aceptada. Algunos autores han intentado clasificar los virus de acuerdo con los diferentes caracteres. Como criterio para sistematizar los virus, se tiene en cuenta las dimensiones de los mismos, su composición química y cualidades físicas, su contenido en ADN o ARN, su estructura antigénica, su reactividad a las influ ncias físicas y químicas, particularmente su resistencia al éter, sus vías de transmisión, su tropismo tisular, así como las manifestaciones clínicas y las perturbaciones anatomopatológicas que producen.

De acuerdo con la declaración internacional se ha adoptado una clasificación provisional de los virus, según la cual se dividen todos ellos en varios grupos.

MORFOLOGIA Y ESTRUCTURA DE LOS HONGOS

Los hongos (del latín fungus) son organismos vegetales heterotrofos, carentes de clorofila. Las células de los hongos poseen un núcleo diferenciado y muchas de ellas se reproducen por esporulación, diferenciándose considerablemente de las bacterias. El tipo de los auténticos hongos (Eumycophyta) abarca más de 80.000 especies, que se dividen en 4 clases:

1) **Ficomicetos** (Phycomycetes). Se trata de hongos con micelios monocelulares, sin tabiques separativos (500 especies). Las esporas (endosporas) se encuentran encerradas en esporangios especiales. La reproducción puede ser sexuada y asexuada.

A la clase de los ficomicetos pertenece el género *Mucor* o mohos (fig. 22). Su cuerpo consiste en un micelio indiviso, en forma de célula considerablemente ramificada, de la cual se separan, en forma de ramas, las hifas fructíferas: *los esporangioforos*, con dilataciones esferoides en la parte superior: *los esporangios*, que están llenos de endosporas y que cumplen las funciones de reproducción. Los mohos tipo Mucor pueden también multiplicarse por vía sexual. Estos hongos están muy difundidos en la naturaleza y se encuentran frecuentemente en las verduras, en las superficies húmedas de los objetos y en el estiércol. Un representante típico de estos mohos es el Mucor mucedo.

Algunas especies patógenas de estos hongos pueden provocar en el hombre afecciones pulmonares, del oído medio y procesos infecciosos agudos generales.

2) **Ascomicetos** (Ascomycetes). Son hongos marsupiales (35.000 especies), con micelios multicelulares. Cuando se reproducen sexual-

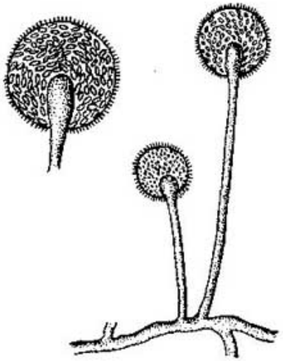


Fig. 22. Mucor

mente se multiplican por ascosporas (esporas que se desarrollan en bolsas peculiares, denominadas "ascas"). La multiplicación asexuada se realiza por medio de los conidios (exosporas que ejercen la función de la multiplicación asexuada en muchos hongos).

A la clase de los ascomicetos pertenece el género de los *aspergilos* (Aspergillus). Estos hongos poseen micelios tabicados (septados) y un conidióforo monocelular; en su extremidad superior se hallan situados, en forma de abanico, unos cuantos esterigmas cortos, de los cuales parten cordones de esporas, formando cadenas: los conidios (del griego conis-polvo).

Mediante la investigación microscópica se puede ver que la parte fertilizante del aspergilo (distribución de las exosporas) recuerda un chorro de agua saliendo de una regadera, de donde su denominación de "hongo en regadera" (fig. 23).

Un representante característico de los aspergilos es el Aspergillus niger, que está muy difundido en la naturaleza y se le encuentra sobre los objetos húmedos, el pan y las mermeladas. Ciertas especies pueden provocar en el hombre la aspergilosis de las vías respiratorias, de los oídos, de los ojos o infecciones generales del organismo.

A la clase de los Ascomicetos pertenece el género *Penicillium*, cuyos micelios y conidióforos son multicelulares. El conidióforo tiene forma de pincel. En la parte superior, el conidióforo está ramificado y, al final de sus ramas, se forman los esterigmas, de los cuales se separan los *conidios* en forma de ramas en rosario (fig. 24). Este género de hongos se halla muy difundido en la naturaleza, encontrándosele en los piensos, en los productos lácteos, en los objetos húmedos, en los cueros viejos, en las tintas y en las confituras. La especie tipo es el Penicillium glaucum. Ciertas especies (Penicillium notatum, Penicillium chrysogenum y otros) se utilizan para la obtención de penicilina, que se emplea en gran escala en el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas. Algunas formas de estos hongos son patógenas para el hombre, produciendo lesiones de la piel, de las uñas, del oído, de las vías respiratorias superiores, de los pulmones y de otros órganos.

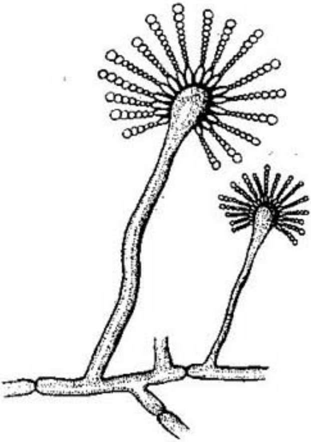


Fig. 23. Aspergillus

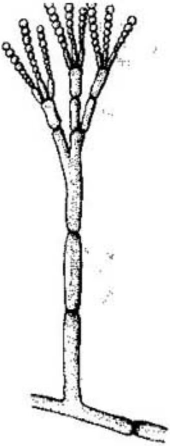


Fig. 24. Penicillium

A la clase de los Ascomycetes, orden de los Protascales (hongos marsupiales primarios), pertenecen las *levaduras*, grandes células de forma oval, esférica o bastonada (fig. 25). Las células de las levaduras poseen una membrana de doble contorno y un núcleo bien diferenciado. Su citoplasma es homogéneo, a veces con una estructura finogranujienta, con inclusiones (glucógeno, volutina, grasa) y vacuolas, así como cuerpos filiformes: condriosomas, que intervienen en los procesos sintéticos que tienen lugar en la célula. Las levaduras se multiplican por medio de gemación, división o esporogénesis. Algunas especies de levaduras se multiplican sexuadamente. Cuando tiene lugar la gemación, las células hijas se separan de la célula madre y se transforman en individuos independientes.

Las auténticas levaduras pueden también multiplicarse por esporogénesis. Algunas especies de levaduras, al encontrarse con una nutrición insuficiente, forman, en el interior de las células, endosporas, en número de 2, 4, 8 ó 16. La célula de levadura, que forma ascosporas, se denomina asca (bolsa) y las levaduras que forman esporas, ascomicetos (Ascomycetes).

Muchas especies y variedades de este género de levaduras poseen la propiedad de fermentar diversos hidratos de carbono, por lo que se las utiliza ampliamente en la industria del vino, de la cerveza y en la fabricación del pan. Se consideran representantes típicos

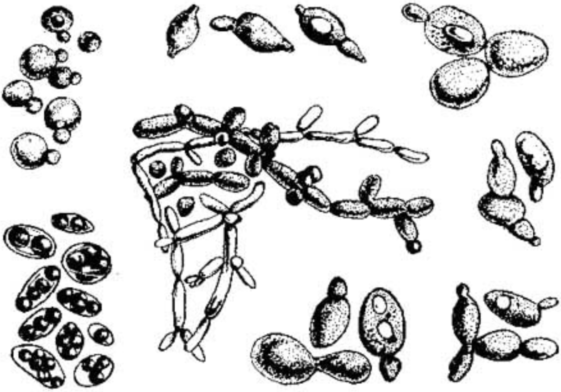


Fig. 25. Levaduras

de estas levaduras la Saccharomyces cerevisiae y la Saccharomyces elipsoides.

Entre las levaduras asporógenas (familia de las Saccharomycetaceae, subfamilia de las Non-asecoendomycetaceae) se encuentran las especies del género *Candida* (ver fig. 136), que son patógenas para el hombre y pueden provocar graves enfermedades llamadas candidosis. Estas afecciones se originan a consecuencia de la inhibición de la microflora normal por los antibióticos administrados para el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas y de procesos inflamatorios, así como también, a causa del debilitamiento de las fuerzas defensivas del organismo.

3) **Basidiomicetos** (Basidiomycetes). Se trata de hongos que poseen micelios pluricelulares. Se reproducen preferentemente por vía sexuada: mediante las basidiosporas (los basidios son órganos de reproducción, en los cuales se desarrolla un número determinado de esporas, generalmente cuatro). La mayoría de estos hongos vive en terrenos ricos en humus, a costa de los residuos vegetales. Algunas especies son parásitas de los árboles.

200 especies de hongos son comestibles, utilizándose para la alimentación los cuerpos germinativos, que se denominan corrientemente setas. Unas 25 especies de setas son venenosas.

Los hongos ustilaginales atacan los cultivos de gramíneas, provocando enfermedades en las plantas, como la del cornezuelo del centeno. Los hongos uredinales atacan al girasol y a otros cultivos, dando lugar a la aparición de manchas de color anaranjado en las plantas afectadas.

4) **Hongos imperfectos** (Fungi imperfecti). Estos constituyen un grupo muy grande de hongos, que tienen micelios multicelulares, pero que no poseen esporogénesis marsupial ni basidial, disponiendo únicamente de conidios. Su reproducción es asexuada, no conociéndose en ellos la multiplicación sexuada. A esta especie pertenecen las órdenes de Hyphomycetales, Melanconiales y Sphaeropsidales.

Entre los hifomicetos tienen interés para el médico los agentes etiológicos de la fusariotoxicosis: el Fusarium graminearum, que provoca en el hombre una intoxicación ("pan borracho") y el Fusarium sporotrichioidales que condiciona una intoxicación en el hombre y en los animales domésticos, producida por el consumo de gramíneas cuyos cultivos han invernado en el campo.

Especies patógenas de los hongos imperfectos son los agentes producentes de ciertas dermatomicosis, como el favus (Achorion schoenleini), la tricofitia (Trichophyton violaceum), la microsporia (Microsporum lanosum) y la epidermofitosis (Epidermophyton inguinale).

MORFOLOGIA Y ESTRUCTURA DE LOS PROTOZOOS

Los protozoos (del griego protos-primero y zoon-animal), son organismos animales monocelulares, con una organización superior a la de las bacterias. Poseen citoplasma, un núcleo diferenciado, una envoltura, diversa por sus propiedades ópticas, y organoides primitivos.

Los protozoos se reproducen por división simple y múltiple, por vía sexuada, así como también de manera compleja: sexuada y asexuada (como los plasmodios del paludismo). Las amibas, las lamblias y los balantidios pueden formar quistes, como formas más resistentes de existencia de los individuos. Los representantes de algunas especies poseen dos y mayor número de núcleos. El tipo de los protozoos se divide en 5 clases:

Clase I: Flagelados (Mostigophora o Flagellata). Se desplazan con ayuda de uno o de varios flagelos largos. La forma de su cuerpo es ovalada, alargada o esférica. La multiplicación de los parásitos se efectúa, con mayor frecuencia, por división en sentido longitudinal y, más raramente, por vía sexuada. Como representantes típicos de esta clase se cuentan los tripanosomas, las leishmanias y las lamblias.

Clase 2: Rizópodos (Sarcodina o Rhizopoda). Su movilidad se lleva a cabo gracias a la existencia de seudópodos o apéndices citoplasmáticos. El cuerpo del microorganismo cambia fácilmente de forma. La multiplicación se efectúa por simple división. En su ciclo de desarrollo se incluye la formación de quistes. Entre las especies patógenas para el hombre se encuentra la Entamoeba histolytica.

Clase 3: Esporozoos (Sporozoa). Carecen de órganos especiales de progresión. Se multiplican tanto por vía sexuada, como asexuada. A esta clase pertenecen los plasmodios, agentes del paludismo humano, del de los mamíferos y del de las aves.

Clase 4 : Cnidosporidios (Cnidosporidia). Comprende parásitos mucosos, predominantemente de los peces. El orden de los microsporidos ataca preferentemente a los insectos.

Clase 5: Infusorios (Infusoria). Se mueven con ayuda de pestañas, tienen una forma invariable y poseen aberturas bucal y anal. Para el hombre es patógeno el Balantidium coli.

La descripción detallada y la caracterización de los protozoos se dan en los cursos de Biología. Los datos fundamentales acerca de las especies patógenas se expondrán en la parte especial de la Microbiología.

METODOS FUNDAMENTALES DE INVESTIGACION DE LA MORFOLOGIA DE LOS MICROORGANISMOS

La forma, el tamaño y la estructura de las bacterias, se estudian con ayuda de los microscopios *ópticos*, cuya construcción se explica en el curso de Física y en los textos de trabajos prácticos. Con los microscopios corrientes modernos, con sistema de inmersión, la capacidad resolutiva con los rayos visibles del espectro se encuentra en los límites de 0,15 — 0,20 micras lo que limita la posibilidad de investigar partículas estructurales de menor tamaño en las bacterias y los virus.

El empleo del método de fotografía con luz ultravioleta aumenta la capacidad resolutiva del microscopio y permite estudiar los microorganismos y las pequeñas estructuras de los mismos. Sobre todo, se obtienen excelentes resultados con el empleo de la microfotografía.

Para poder llevar a cabo un estudio más profundo de las estructuras más pequeñas de la célula bacteriana y de los virus, las investigaciones microscópicas se llevan a cabo con ayuda del *microscopio electrónico*, que permite lograr aumentos de 100.000 veces y aún más. El microscopio electrónico tiene una gran capacidad resolutiva, posee un foco de mucha profundidad y menor capacidad de penetración, a consecuencia de lo cual no es posible revelar la localización de las estructuras sin acudir a otros métodos, ya que el grosor de la mayoría de las bacterias es menor que la profundidad del foco del propio microscopio electrónico. Este defecto se corrige con el empleo del método de pulverización y la microfotografía estereoscópica. De esta manera, los datos del microscopio óptico se completan con la microscopia electrónica y, a la inversa, el microscopio óptico puede permitir puntualizar los resultados obtenidos con el microscopio electrónico.

En la actualidad se emplea *la microscopia de fasocontraste*, que disminuye el diapasón de difracción y proporciona una gran exactitud en la investigación de las partes estructurales de la célula. Con ayuda de este método es posible obtener imágenes, extraordinario contraste, de células vivas sin teñir, lo que permite estudiar las bacterias durante el proceso de su crecimiento y reproducción. Para la microscopia de fasocontraste, la industria óptica fabrica dispositivos especiales adaptables al microscopio ordinario.

Con el fin de evitar que el contraste que se obtiene en las imágenes del microscopio de fasocontraste sea débil, se emplea *el método anoptral de microscopia*, que tiene grandes ventajas: permite lograr mayor capacidad de resolución, mayor diapasón de foco y da imágenes estereoscópicas, eliminando la aureola alrededor de los objetos que se estudian.

En muchos casos se utiliza *la microscopia luminiscente*, con ayuda de la cual se revela, no sólo la textura de la célula, sino que se determina también su estado funcional, diferenciándose las células vivas de las muertas.

El tamaño de las células bacterianas se determina con *el micrómetro ocular* o mediante la microfotografía.

Los flagelos de las células vivas pueden observarse en el microscopio sobre *fondo obscuro*, con una intensa fuente luminosa y un aumento relativamente débil, para lo cual, los microorganismos se tratan con substancias electrolíticas y coloidales (metilcelulosa, goma arábiga, gelatina), que provocan el engrosamiento de los flagelos, hasta hacerlos visibles.

Para estudiar los procesos de crecimiento, multiplicación y esporogénesis, se emplea *la microcinematografía o las microfotografías seriadas*.

En la práctica microbiológica tienen mucha importancia los métodos de investigación de las preparaciones teñidas. Para ello se emplean colorantes orgánicos, básicos, neutros y ácidos. Los mecanismos de las coloraciones no están aún suficientemente estudiados. Se sabe que la fijación de las partes constituyentes de las células, con las substancias colorantes, se efectúa como resultado de reacciones fisicoquímicas. Algunos colorantes tiñen los componentes microbianos en distintas tonalidades. Este fenómeno, que recibe el nombre de metacromasia, se observa al realizar la tinción de las corinebacterias de la difteria y de otros microorganismos. Existen métodos de coloración simples y complejos.

En *los métodos simples*, para la tinción de los microorganismos se emplea un colorante determinado (fucsina, azul de metileno y otros). En *los métodos complejos* se utilizan varios colorantes. Entre estos últimos se encuentran los métodos de Gram, de Ziehl-Neelsen, de Neisser, Romanovski-Giemsa y otros.

La coloración por el método de Gram, conocida desde 1884, no ha perdido su importancia práctica hasta hoy. Todas las bacterias se dividen, según su comportamiento con el método de Gram, en grampositivas y gramnegativas. Algunas bacterias ocupan una posición intermedia y se denominan gramvariables. Los frotis de material practicados en un portaobjetos y fijados a la llama, se tiñen al comienzo con violeta de genciana (cristal violeta o metil violeta) y, después, se les trata con solución yódica de Lugol, lo que da lugar a la formación de combinaciones químicas en el citoplasma de la célula bacteriana, que son intensamente retenidas por algunas especies de bacterias, al ser tratadas, ulteriormente, con alcohol. Se lavan los frotis con agua y se vuelven a teñir con solución acuosa de fucsina. Las bacterias que retienen sólidamente la coloración con violeta de genciana y no se decoloran con el alcohol, quedando coloreadas en tono violeta, se denominan *grampositivas* (estafilococos (ver fig. 117, 1), estreptococos, neumococos, corinebacterias diftéricas, micobacterias tuberculosas, bacilos de la pústula maligna, clostridios tetánicos, de la gangrena gaseosa anaerobia y otros). Las bacterias que se decoloran con el alcohol, quedan teñidas en rojo y reciben la calificación de *grampositivas* (gonococos, meningococos, brucellas (ver fig. 117, 1), la Escherichia coli, las salmonellas, el vibrión colérico, el agente de la peste, el de la tularemia y otros). Cuando se va a verificar la coloración por el método de Gram, es preciso evitar hacer los frotis gruesos y se debe ejecutar correctamente el lavado con disolventes orgánicos (alcohol) y tener en cuenta la edad de las bacterias. Los individuos bacterianos muy jóvenes y los viejos de las especies bacterianas grampositivas se suelen colorear, a veces, como gramnegativos. Bajo la influencia de los medicamentos antibacterianos, las bacterias grampositivas se vuelven gramnegativas.

Existen determinadas relaciones entre la coloración por el método de Gram y algunas de las propiedades de las bacterias. Los microorganismos gramnegativos se plasmolizan más fácilmente, tienen un punto isoeléctrico más elevado, son menos sensibles a la acción de los haloides, a la de los colorantes del trifenilmetano y a la de las substancias bactericidas del suero sanguíneo. La tinción por el método de Gram se basa en procesos fisicoquímicos, relacionados con la presencia de substancias que contienen fósforo en combinación con ácidos nucleicos. Las bacterias grampositivas poseen propiedades ácidas más acentuadas, adsorben mayor cantidad de colorante básico (violeta de genciana) y, bajo la influencia del mordiente, lo retienen más tenazmente que las bacterias gramnegativas.

La envoltura de las bacterias gramnegativas es más fina, contiene 10 veces más de lípidos y es más compleja, desde el punto de vista de su composición química, que la envoltura de las bacterias grampositivas.

La envoltura de las bacterias grampositivas representa cerca del 20% del peso seco de la masa bacteriana, incluyendo algunos aminoácidos, entre ellos el ácido diaminopimélico, hexosaminas y 1 a 3% de lípidos.

La coloración por el método de *Ziehl-Neelsen* se emplea para diferenciar las bacterias acidorresistentes (micobacterias de la tuberculosis, de la lepra (ver fig. 117, 4 — 5) y los actinomicetos), las cuales toman con dificultad los colorantes. Las extensiones o frotis se fijan usualmente mediante calentamiento y, después, volviéndolas a calentar intensamente sobre la llama, se colorean con solución fenolada de fucsina básica, después de lo cual, se tratan con una solución al 3—5% de ácido sulfúrico, se lavan con agua y se les da una coloración de fondo con azul de metileno. Las bacterias acidorresistentes persisten coloreadas en rojo, mientras que las demás bacterias se tiñen en azul. La resistencia a los ácidos está asociada a la presencia de una gran cantidad de lípidos, ceras y oxiácidos en las bacterias.

Para determinar la forma y las dimensiones de las bacterias, así como la presencia de cápsula, se utiliza *el método negativo*, mediante el cual las partículas de colorante (tinta china, nigrosina hidrosoluble, rojo Congo, colargol) alcanzan el límite exterior de la capa mucilaginosa, y el límite de la membrana citoplasmática puede entonces diferenciarse gracias a su refracción. La distancia que media entre dos límites equivale al grosor de la capa mucilaginosa y de la envoltura celular (ver fig. 117, 9).

La coloración vital se practica con soluciones débiles de colorantes que no poseen propiedades tóxicas (azul de metileno, azul cresil, azul de Nilo, rojo neutro) y se utiliza para estudiar los granos de volutina que se colorean antes y con mayor intensidad que el citoplasma, así como para diferenciar las células vivas de las muertas.

Para determinar la solubilidad de los lípidos, de la volutina, de la celulosa o del azufre, así como para identificar las vacuolas del jugo celular y las inclusiones lipoides, diversos tipos de hidratos de carbono y las fracciones proteínicas, se emplean *métodos microquímicos*.

Las bacterias pueden ser sometidas a estudio mediante la microdisección, con ayuda del micromanipulador o del selector, de la ultracentrifugación, de la irradiación roentgenológica, de las corrientes de electrones de determinadas características, mediante su filtración a través de filtros bacterianos, la electroforesis, la infraespectrofotometría y otros métodos más complejos y precisos de investigación, entre ellos la obtención de cortes ultrafinos de células bacterianas, el empleo de métodos citoquímicos y de radioisótopos.

En los capítulos correspondientes del texto se completarán y ampliarán los datos acerca de los métodos de investigación, aun cuando no se trate, ni mucho menos, de sustituir a los manuales especiales prácticos, en los cuales se exponen detalladamente los métodos modernos para el estudio de las bacterias, de los actinomicetos, de las rickettsias, de los virus, de los hongos y de los protozoos.

Fisiología de los microorganismos

El estudio de la fisiología de los microorganismos tiene una gran importancia teórica y práctica. Gracias al rápido desarrollo de la Genética, de la Biofísica y de la Bioquímica, así como de la microscopia electrónica, se ha hecho posible investigar procesos fisiológicos en las bacterias a un nivel molecular. Los métodos modernos de estudio de los microorganismos se realizan investigando combinadamente las propiedades morfológicas, fisicoquímicas y fisiológicas. Un análisis profundo de los datos referentes a la morfología y la fisiología de los microorganismos demostró que, tanto por su estructura, como por sus reacciones bioquímicas, estos son seres complejos (fig. 26), gracias a lo cual se adaptan con bastante rapidez a las diferentes condiciones del medio en que habitan, como resultado de su capacidad para producir fermentos adaptivos (inducidos), que se generan bajo la influencia de nuevos substratos, presentes en aquél. La producción de los fermentos adaptivos condiciona, a su vez, la modificación del carácter del metabolismo y de las funciones biológicas de las nuevas variedades.

COMPOSICION QUIMICA DE LOS MICROORGANISMOS

La célula bacteriana consta de elementos químicos fundamentales u organógenos: nitrógeno, carbono, oxígeno e hidrógeno. Al nitrógeno corres-

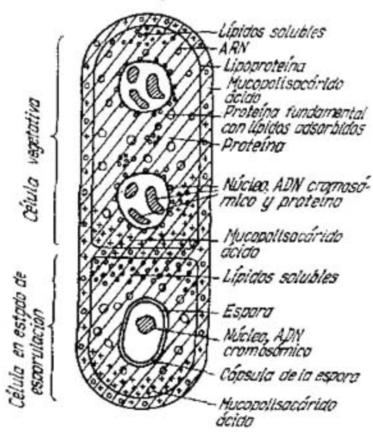

Bacillus megaterium
Célula vegetativa
Célula en estado de esporulación
Lípidos solubles
ARN
Lipoproteína
Mucopolisacárido ácido
Proteína fundamental con lípidos adsorbidos
Proteína
Núcleo, ADN cromosómico y proteína
Mucopolisacárido ácido
Lípidos solubles
Espora
Núcleo, ADN cromosómico
Cápsula de la espora
Mucopolisacárido ácido

Fig. 26. Estructura del Bac. megaterium

ponde un 8 — 15% del residuo seco y al carbono un 45 — 55%.

A partir de los diferentes elementos y de sus combinaciones, los microorganismos sintetizan proteínas, nucleoproteidos, hidratos de carbono, lípidos, complejos gluco-lípidos y gluco-lípidoproteicos, ácidos nucleicos, fermentos, vitaminas y otras substancias.

Agua. El contenido de agua en el citoplasma de la mayoría de las especies de bacterias oscila entre el 75% (Escherichia coli) y el 85% (corinebacterias diftéricas, micobacterias tuberculosas, vibrión colérico). Por su cantidad, el agua representa el componente esencial de la célula bacteriana, encontrándose en la misma, tanto en estado libre, como fijada a otros componentes celulares. *El agua combinada* es un componente estructural del citoplasma y no juega el papel de disolvente. *El agua libre* sirve de medio de dispersión para los coloides y de disolvente para las substancias cristalizadas; es una fuente de iones de hidrógeno e hidroxílicos y participa en las reacciones químicas. Por ejemplo, el agua interviene en los procesos hidrolíticos de la desintegración de las proteínas, de los hidratos de carbono y de los lípidos, que se realizan merced a la fijación de aquélla. También es muy importante el papel del agua en los procesos respiratorios.

Substancias minerales. En la composición de las bacterias entran substancias minerales (fósforo, azufre, sodio, magnesio, potasio, calcio, hierro, silicio, cloro y otras), microelementos (molibdeno, cobalto, boro, manganeso, zinc, cobre y otros). El contenido total de las substancias minerales en las bacterias, cultivadas en los medios nutritivos usuales, se encuentra entre los límites del 2 y el 14% del peso de la masa bacteriana seca.

Residuo seco. La parte orgánica de la materia seca de las bacterias consta de proteínas, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, lípidos y otras substancias.

Proteínas. Del 50 al 80% de la substancia seca de la célula bacteriana está constituido por proteínas, distribuidas en el citoplasma, el núcleo, la membrana citoplasmática y otras estructuras celulares.

Entre las proteínas se encuentran algunos *nucleoproteidos*, cuyo grupo prostético está constituido por los ácidos nucleicos. Un segundo componente de las proteínas son los *lipoproteidos*, que poseen, en calidad de grupos prostéticos, lípidos o substancias similares, llamadas lipoides. Los lipoproteidos se encuentran en el interior de las células bacterianas, en forma de inclusiones, que tienen una consistencia semilíquida. Entre ellas se encuentran las mitocondrias. Los lipoproteidos forman en la superficie del citoplasma una membrana, que regula el ingreso de substancias en el interior de la célula bacteriana. Entre las proteínas también se incluyen los *fermentos* (*enzimas*), que juegan un papel muy importante en la actividad vital de los microorganismos. Las enzimas poseen grupos prostéticos ("grupos activos"). La porción proteínica de las enzimas (apofermento) desempeña la función de especificidad, mientras que el grupo prostético determina el carácter de la reacción química. En muchos casos, el grupo prostético no se encuentra firmemente fijado a la porción proteínica de la enzima, por lo que puede liberarse con facilidad. Otros grupos prostéticos pueden entrar en reacción con diferentes proteínas. Este tipo de catalizadores de reacciones bioquímicas, que no tienen constitución proteica y pueden existir libremente, ha recibido la denominación de *cofermentos* (coenzimas). Otro grupo de fermentos contiene, en calidad de grupo activo, derivados de la hemina; entre ellos se encuentran los fermentos oxidativos.

Acidos nucleicos. El contenido de ácidos nucleicos en las bacterias depende de la especie de éstas y del medio nutritivo en que se las ha cultivado, y oscila entre los límites del 10 al 30% de la substancia seca. La mayor parte de los ácidos nucleicos se hallan combinados con proteínas y con radicales complejos de las estructuras celulares de las bacterias. El ácido ribonucleico interviene en la síntesis de las proteínas, mientras que el ácido desoxirribonucleico determina la función hereditaria. El ADN consta de adenina, guanina, citosina, *timina*, ácido fosfórico y *desoxirribosa*. En la composición del ARN entran la adenina, la guanina, la citosina, el *uracil*, el ácido fosfórico y *la ribosa*. Por lo tanto, la diferencia entre estos ácidos nucleicos consiste en que el ADN contiene la base nitrogenada timina y desoxirribosa, mientras que en el ARN existe uracil y ribosa.

Un hecho importante consiste en que, para cada especie de bacteria, existe una proporción determinada de los pares de bases nitrogenadas

$$\frac{\text{guanina}+\text{citosina}}{\text{adenina}+\text{timina}}.$$

La diversidad cualitativa y cuantitativa de las substancias proteínicas, de sus complejos y de los aminoácidos, proporciona a los microorganismos su característica de especie.

Hidratos de carbono. El contenido en hidratos de carbono y de alcoholes polivalentes en las bacterias varía entre el 12 y el 18% de la substancia seca. Entre estas substancias se encuentran: 1) alcoholes polivalentes; 2) oligósidos; 3) poliósidos; 4) oligopoliósidos neutros, que contienen grupos N-acetilamínicos; 5) poliósidos ácidos; 6) oligo y poliósidos, que contienen ácido siálico. La masa fundamental de los hidratos de carbono está formada por complejos de polisacáridos en estado libre o en combinación con proteínas y lípidos contenidos en las cubiertas celulares y en las capas de mucina. En el citoplasma de muchas bacterias existe una cantidad relativamente grande de inclusiones, que recuerdan por su composición química al glucógeno o al almidón.

Polisacáridos. Al grupo de combinaciones no nitrogenadas pertenecen los polisacáridos de las cápsulas de los neumococos de los tipos II, III y VIII, que son polímeros de ácidos aldobiónicos y que, por hidrólisis completa, se desintegran en glucosa y ácido glucurónico. Los polisacáridos de otros microbios constan de dextrinas, levanas (fructosanas) y celulosa.

Algunas bacterias contienen hexosaminas, que, al desintegrarse por hidrólisis, liberan monosacáridos, aminosacáridos y aminoácidos (neumococos de los tipos I, IV y XIV, la corinebacteria diftérica, la micobacteria tuberculosa y otras). Por la hidrólisis ácida de los polisacáridos se liberan galactosa, glucosa, levulosa y otros monosacáridos.

De las fracciones de los polisacáridos depende la especifidad del tipo de las bacterias, lo que tiene mucha importancia en el diagnóstico de laboratorio, en la preparación de vacunas y de sueros terapéuticos y diagnósticos.

Lípidos. En las bacterias, que no depositan grasa en forma de inclusiones, los lípidos representan cerca del 10% del residuo seco (en las corinebacterias diftéricas el 5%). En las bacterias en que se deposita grasa, bajo la forma de inclusiones especiales, la cantidad de lípidos alcanza hasta el 40%. Los lípidos bacterianos están constituidos por ácidos grasos libres (26 — 28%), grasas neutras, ceras y fosfolípidos.

Los lípidos de las bacterias del tifus abdominal constan casi exclusivamente de ácidos grasos libres (palmítico, esteárico, oleico y, también, láurico, mirístico, tetracosánico, butírico, cáprico y otros).

De las micobacterias tuberculosas se han aislado los ácidos tuberculosteárico, oxisteárico, palmitoesteárico, ftiénico y ftioídico; de la corinebacteria diftérica se ha aislado el ácido difterinoico.

Los lípidos neutros de las bacterias se componen de ésteres de ácidos grasos e hidratos de carbono. La cantidad de glicerina y de estearina se encuentra entre los límites del 2,5 y el 12,5 %, en relación con el contenido total de lípidos.

Las micobacterias tuberculosas contienen del 12 al 15% de lípidos combinados, que constan de hidratos de carbono y de ácido micólico. Contienen también gran cantidad de cera, que, al saponificarse, libera hasta un 84% de oxácidos grasos de elevado peso molecular, que se caracterizan por su gran resistencia a la acción de los ácidos minerales, de los alcoholes y de los álcalis.

La cantidad de fosfátidos presentes en los lípidos bacterianos varía entre el 0,4 y el 6,5% de la substancia seca. Al hidrolizarse los fosfátidos se forman ácidos grasos, polisacáridos y mezcla de ácido glicerofosfórico y colina.

La composición química de la célula microbiana depende de las substancias contenidas en el medio nutritivo, del carácter del metabolismo y de las condiciones del medio externo.

La composición química de los actinomicetos y de las espiroquetas es, en lo esencial, semejante a la de las bacterias. Las diferencias son cuantitativas en lo que se refiere a las correlaciones entre los elementos aislados y las estructuras complejas.

Composición química de las rickettsias. Las rickettsias contienen proteínas, nucleoproteidos, hidratos de carbono y lípidos. Poseen sistemas enzimáticos. En las rickettsias de gran tamaño se han encontrado catalasa y fosfatasa. En el cuerpo de las rickettsias existe una substancia tóxica, formada por complejos de proteínas. Las rickettsias contienen una elevada cantidad de ADN. Las diferentes especies de rickettsias se diferencian por las relaciones existentes entre $\frac{\text{guanina} + \text{citosina}}{\text{adenina} + \text{timina}}$, cociente que en la R. prowazekii es de 1,25 y en la R. burnetii, de 2,08.

Composición química de los virus. La composición elemental de los virus no se diferencia de la de las proteínas vegetales, animales o bacterianas. La composición química de los compuestos complejos que entran en la constitución de los virus es diferente a la de las bacterias. El componente esencial de los virus consta de nucleoproteidos.

Todos los virus se dividen en dos grupos: 1) los virus que contienen ADN (adenovirus, virus de la viruela, fagos y otros) y 2) los virus que contienen ARN (virus de las plantas, de los tumores y de las leucosis, de las encefalitis, fiebres hemorrágicas, de la poliomielitis y los virus del grupo Coxsackie, ECHO y otros). En la tabla 3 se dan algunos datos comparativos de la composición química de los virus.

Tabla 3

Composición química general de algunos virus

Virus	Proteína	Acidos nucleicos		Hidratos de carbono	Lípidos
		ADN	ARN		
Vacuna antivariólica	89,0	4,2	—	2,8	4,0
Encefalomielitis	49,1	—	4,4	4,0	42,5
Gripe A	65,0	—	1,0	10,6	23,4
Fago del E. coli	52,4	40,0	—	7,6	contiene

Las proteínas de los virus constan, generalmente, de 16 a 20 aminoácidos. En la proteína de los virus predominan los ácidos dicarbónicos. Los aminoácidos están dispuestos siguiendo determinado orden, según sus grupos carbónicos y amínicos, cuyo tipo y cantidad son característicos del virus correspondiente.

La estructura de los ácidos nucleicos fue descifrada por las investigaciones de J. Watson y F. Crick, quienes demostraron que el ácido desoxirribonucleico consta de dos cadenas de polinucleótidos, enrollados en forma de espiral y unidos entre sí por intermedio de enlaces de hidrógeno entre los grupos 6-amínico y 6-oxidrílico.

Además de las proteínas y de los ácidos nucleicos se ha demostrado que, en la composición de los virus, entran hidratos de carbono y lípidos, que desempeñan un papel importante en los mecanismos de defensa de los virus.

El virus de la gripe contiene nucleoproteido, lípidos, hidratos de carbono y el fermento hemaglutinina (neuraminidasa). Algunos virus contienen mucinasa (los de la parotiditis y los de la influenza de los cerdos), adenosinfosfatasa (el virus de la mieloblastosis de las aves), citocromorreductasa (el virus de la meningoneumonía) y hemolisinas (el virus de la parotiditis, el de la pseudopeste de las aves y los paragriposos).

Muchos virus no contienen más que nucleoproteidos (virus de los vegetales, fagos, virus agentes de la poliomielitis y del papiloma de los conejos y otros).

En la composición del fago de la Escherichia coli se encuentran 17 aminoácidos. En algunos tipos del fago de estas bacterias, el ácido desoxirribonucleico representa cerca del 40% del peso total del propio fago. La proteína y el ácido desoxirribonucleico condicionan su característica de especie. Un fermento del fago del tipo de lisozima, permite la penetración del ADN del fago en el citoplasma de las bacterias atacadas.

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE LOS MICROORGANISMOS

El peso específico de las bacterias equivale, por término medio, a 1,055. La *viscosidad* del citoplasma bacteriano varía entre amplios límites, sobrepasando a la viscosidad del agua de 3 a 800 veces y, en ocasiones, aún más. Toda lesión provocada por influencias físicas y químicas da origen a una coagulación del citoplasma, al comienzo reversible, pero que más tarde se hace irreversible, con una elevación de la viscosidad y un aumento de la capacidad para colorearse de los cuerpos bacterianos.

Las bacterias poseen *elasticidad*. Su contenido interior representa una suspensión coloidal, mientras que las capas superficiales se encuentran en estado de gel.

La pared bacteriana condiciona la diversidad de su forma. La membrana citoplasmática constituye una película biológica semipermeable, a través de la cual tiene lugar el paso de substancias al interior de la célula y la eliminación de los productos del metabolismo, mediante difusión y ósmosis.

La presión osmótica intracelular en las bacterias es dos veces inferior a la que existe en las células de los animales superiores. En las células viejas de las bacterias gramnegativas, la presión osmótica equivale a 2-3 atmósferas, mientras que en las células jóvenes de los cultivos en desarrollo de la E. coli y de estafilococos llega a ser de 15-20 atmósferas.

La permeabilidad de la célula bacteriana es superior a la de las células de los animales y, por consiguiente, las soluciones isotónicas son diferentes en las unas y en las otras. Unas bacterias exigen la presencia de 0,3% de cloruro sódico, mientras que otras (las que habitan en el mar y en los lagos salados) exigen del 3 al 25%. La mayoría de las bacterias patógenas se desarrollan en medios de cultivo nutritivos que contienen 0,5% de cloruro sódico. Hay bacterias que crecen en medios a base de agua corriente. Estos datos se utilizan en la práctica para la preparación de medios de cultivo, en los cuales, para lograr la isotonía, se agrega determinada cantidad de cloruro sódico.

En las soluciones hipertónicas de sal o de azúcar tiene lugar la deshidratación del citoplasma bacteriano y la muerte de las células. En este principio se fundan los métodos de conservación de los productos alimenticios (carne y pescados salados, verduras en salmuera, mermeladas y frutas en almíbar, etc.).

En las soluciones débiles, neutras, de cloruro sódico, las bacterias presentan una carga eléctrica negativa (las espiroquetas tienen carga positiva). Las bacterias, en estado de suspensión libre, en medio acuoso, bajo la acción de la corriente eléctrica se mueven hacia el ánodo. Por lo tanto, las bacterias, por regla general, poseen un potencial electrocinético negativo. Las suspensiones bacterianas representan coloides electronegativos y pueden precipitarse por la influencia de muchos agentes inespecíficos (colorantes básicos), así como por ácidos en el punto isoeléctrico, con el potencial electrocinético igual a cero.

NUTRICION DE LOS MICROBIOS

Todos los organismos tienen la propiedad de poder realizar un intercambio continuo de substancias nutritivas con el medio que las rodea. Para llevar a cabo los procesos de nutrición y de multiplicación son necesarias determinadas condiciones y, en primer término, la presencia de materiales nutricios, a partir de los cuales los microorganismos sintetizan los componentes de su cuerpo y obtienen la energía necesaria, mediante la oxidación de diferentes substancias.

Por el tipo de su nutrición, las bacterias se dividen en autotrofas y heterotrofas.

Los microorganismos **autotróficos** (del griego autos-yo mismo y trophe-alimentación), que poseen la cualidad de la quimiosíntesis y la de la fotosíntesis, crean substancias orgánicas de otras inorgánicas y no necesitan combinaciones orgánicas del carbono. La síntesis de las substancias constitutivas de su organismo se lleva a cabo merced a la fijación del ácido carbónico, de agua y de combinaciones nitrogenadas sencillas (amoníaco, sus sales y de sales de ácido nitroso). Entre los microorganismos de tipo autotrófico de nutrición se encuentran las bacterias nitrificantes y muchas sulfobacterias. La síntesis de substancias complejas se verifica en ellas a costa de la energía, que se obtiene de la oxidación del amoníaco hasta nitritos (Nitrosomonas) y nitratos (Nitrobacter) y, en el caso de la utilización del azufre, de los sulfuros y tiosulfatos hasta ácido sulfúrico (Thiobacillus thiooxidans).

Algunas especies de microorganismos, como, por ejemplo, las sulfobacterias verdosas y purpúreas anaerobias (Thiorhodaceae, Chlorobacteriaceae) contienen clorofila y utilizan la energía solar para la fotosíntesis.

Mediante el estudio de las bacterias autotróficas se ha demostrado que en el proceso de la síntesis de todas las substancias orgánicas, las células emplean el ácido carbónico como única fuente de carbono y que no son capaces de asimilar combinaciones más complejas de este elemento y, por consiguiente, no pueden ser patógenas para el hombre ni para los animales.

Las bacterias **heterotróficas** (del griego heteros-otro), necesitan para su nutrición combinaciones orgánicas de carbono (hidratos de carbono, queto, amino, oxiácidos y también ácidos grasos), diferentes combinaciones nitrogenadas (nitratos, amoníaco), substancias inorgánicas, microelementos y vitaminas.

Los microorganismos heterotróficos se dividen en saprófitos y parásitos.

a) *Saprófitos* (del griego sapros-putrefacto y phyton-vegetal). Son microorganismos que viven a costa de substancias orgánicas, que se encuentran en el medio exterior. A este grupo pertenece la mayoría de las especies de bacterias que habitan nuestro planeta. También se las conoce con la denominación de *metatróficas*.

b) *Parásitos* (del griego parásitos-que come a costa de otro). Estos son microorganismos que viven en la superficie o en el interior de otro organismo, hospedero, a costa del cual se alimentan. Este grupo consta de un número relativamente reducido de especies de microorganismos que, en el curso de la evolución, se han adaptado a vivir parasitariamente. Algunos autores los denominan *paratróficos*, ya que se alimentan a base de substancias orgánicas del hombre y de los animales. Sin embargo, esta subdivisión de los microbios heterotróficos en saprófitos y parásitos, no es absoluta, ya que no siempre es posible establecer un límite acusado que los separe entre sí (ver "Formas de simbiosis").

Ciertas especies de microorganismos patógenos para el hombre pueden vivir saprofíticamente en el medio exterior e, inversamente, algunos saprófitos, en condiciones desfavorables, pueden provocar diversas enfermedades en las personas y en los animales.

En la actualidad se ha demostrado que algunos microorganismos, que antes se consideraban como heterotróficos típicos, pueden crecer bien en medios de cultivo sintéticos, en presencia de sulfato amónico con adición de vitaminas. Muchos microorganismos patógenos, que se cultivan en medios que contienen sangre, líquido ascítico, suero, etc., pueden también cultivarse en medios sintéticos.

La mayoría de las bacterias únicamente se desarrollan en medios complejos, que contienen peptona (producto de la desintegración fermentativa de la carne y de otros substratos proteicos), extracto de carne y productos similares de procedencia biológica, que contienen todos los principios organogénicos en forma de substancias de elevado peso molecular, que son indispensables para la nutrición de los microorganismos.

En la nutrición de los microbios tiene mucha importancia el nitrógeno y sus combinaciones. Por el carácter de su nutrición nitrogenada, B. Knight y J. Porter dividen a los microorganismos en varios grupos: 1) los que fijan nitrógeno del aire; 2) los que asimilan formas minerales de nitrógeno (sulfato amónico); 3) los que asimilan sales de amonio, nitratos o nitritos, en presencia de aminoácidos y purinas; 4) los que solamente se desarrollan en presencia de ciertos aminoácidos o de sus mezclas y 5) los que se cultivan en medios de cultivo que contienen proteínas.

Los microbios pueden utilizar como fuentes de carbono diversos hidratos de carbono, alcoholes polivalentes, ácidos orgánicos y sus sales.

B. Knight clasificó las bacterias, teniendo en cuenta el grado de su capacidad para sintetizar combinaciones complejas, en 4 grupos:

1. Bacterias que extraen el carbono del ácido carbónico y el nitrógeno de combinaciones inorgánicas. En este grupo se comprenden las bacterias autotróficas, capaces de realizar la fotosíntesis y que utilizan la energía luminosa (luz). Las bacterias autotróficas, que poseen la propiedad de la quimiosíntesis, obtienen la energía mediante procesos simples de oxidación de substancias orgánicas (bacterias nitrificantes, sulfobacterias y algunas ferrobacterias).

2. Bacterias que obtienen el carbono y extraen la energía de combinaciones orgánicas del carbono; el nitrógeno lo asimilan de combinaciones inorgánicas del mismo (la mayoría de los saprófitos).

3. Bacterias que obtienen el carbono y asimilan la energía de

combinaciones orgánicas del carbono; el nitrógeno, de aminoácidos (E. coli y otros comensales).

4. Bacterias que asimilan el carbono y obtienen energía de combinaciones orgánicas; el nitrógeno, de complejos de muchos aminoácidos que necesitan una o más vitaminas (bacterias patógenas).

La diferencia fundamental entre los organismos heterotróficos y los autotróficos radica en que los primeros necesitan combinaciones orgánicas que contienen un átomo asimétrico de carbono. No obstante, se ha demostrado recientemente que algunas especies de bacterias heterotróficas, los protozoos, los hongos, las levaduras y también los animales, asimilan el ácido carbónico y el amoníaco, sintetizando, a partir de ellos, hidratos de carbono complejos y aminoácidos.

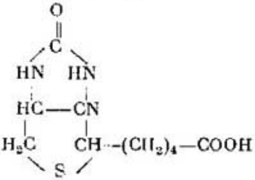
Estos datos confirman la hipótesis, expresada en 1921 por A. Lebedev, de que no existen microorganismos absolutamente heterotróficos. La asimilación del ácido carbónico, como se ha podido demostrar, no constituye un monopolio de las plantas verdes y de las sulfobacterias purpúreas, sino que también tiene lugar entre muchos microorganismos heterotróficos y tampoco carecen de esa propiedad las especies patógenas.

Surge la cuestión de cuáles fueron los microorganismos que aparecieron antes, los autotróficos o los heterotróficos. S. Vinogradski, L. Omelianski, B. Knight, A. Lwov y otros, consideran que los primeros organismos fueron autotróficos. A. Oparin, I. Sorokin, N. Yerusalimski y otros, defienden la hipótesis de que los primeros seres vivos fueron heterotróficos, que se alimentaban de substancias orgánicas, admitiendo que, en un comienzo, surgieron los anaerobios, microorganismos que viven en medio privado de oxígeno, ya que en la atmósfera terrestre de entonces apenas había oxígeno y el aumento de su concentración estuvo condicionado por el intenso desarrollo de las plantas verdes. En el proceso de la evolución se formaron microorganismos autotróficos, que comenzaron a utilizar el oxígeno libre para obtener la energía que les era indispensable. Por consiguiente, el tipo aerobio de respiración es propio de períodos más tardíos del desarrollo de los microorganismos.

Vitaminas de las bacterias. Juntamente con las peptonas, los hidratos de carbono, los ácidos grasos y los elementos inorgánicos, las bacterias necesitan substancias especiales: las vitaminas o factores de crecimiento, que desempeñan el papel de catalizadores en los procesos bioquímicos de la célula y que constituyen unidades estructurales en la formación de algunos fermentos.

En 1901 E. Wildier encontró que en las levaduras existe una substancia especial, que denominó "bios" y que, como ahora se sabe, consta de tres fracciones: "bios" I (mesoinosita), "bios" II (ácido pantoténico y biotina) y "bios" III (tiamina o vitamina B_1).

En cultivos de los hongos del tipo de los mohos, J. Nikitinski descubrió, en 1914, substancias orgánicas estimulantes del crecimiento de los mismos. Una parte considerable de los microorganismos exige para su desarrollo la presencia de biotina que se encuentra en dos isómeros: α — biotina y β — biotina.



Biotina

Unos microbios no necesitan la adición de vitaminas a sus medios de cultivo, ya que tienen la capacidad de sintetizarlas. Otros microorganismos crecen mal en los medios que carecen de vitaminas, pero se desarrollan en abundancia cuando se agregan a aquéllos las vitaminas necesarias. Hay bacterias, como los neumococos y el estreptococo hemolítico, que no crecen en absoluto en medios carentes de vitaminas.

Las bacterias de la influenza exigen para su crecimiento substancias complejas que están presentes en la sangre: el factor X (hemina) y el factor Y (el coenzima de la dehidrasa).

Entre las vitaminas que son necesarias para el desarrollo de las bacterias se encuentran la biotina, las vitaminas B_1 (tiamina), B_2 (riboflavina), B_3 (ácido pantoténico), B_4 (colina), B_5 (nicotinamida), B_6 (piridoxina), B_7 (hemina), B_8 (inosita), B_9, B_{10}, B_{11} (derivados del ácido fólico), B_{12} (cianocobalamina), la vitamina K, K_2 y otras.

La concentración de las vitaminas en el medio de cultivo se expresa en microgramos. Las exigencias que de ellas tienen los microorganismos oscilan dentro de amplios límites; entre 0,001 y 10 microgramos por litro. Un exceso de vitaminas detiene el crecimiento de los microbios.

La microflora intestinal desempeña un cierto papel en el suministro directo de vitaminas al hombre y a los animales. Muchos microorganismos participan en el recambio vitamínico de las plantas, en el enriquecimiento de los productos alimenticios con vitaminas y en la fabricación de estas últimas. En la actualidad están relativamente bien estudiados todos los microorganismos, desde el punto de vista de su capacidad para sintetizar vitaminas, hallándose clasificados en determinados grupos.

Importancia de las substancias inorgánicas en la nutrición de las bacterias. Las bacterias tienen necesidad de elementos inorgánicos. El potasio ejerce una acción catalítica, activando los sistemas enzimáticos; el calcio interviene en la nitrificación, en la fijación del nitrógeno por los microorganismos del terreno (azotobacterias) y en la formación de gelatinasa. Tienen mucha importancia en la actividad vital de las bacterias el fósforo, el azufre, el magnesio y el hierro. Se ha demostrado que el hierro se encuentra en los fermentos respiratorios y cumple funciones de catalizador en los procesos de oxidación, siendo un elemento indispensable en la composición química de las micobacterias tuberculosas, la corinebacteria diftérica, la E. coli y otros microbios.

Los microelementos participan en la composición de los grupos activos de algunos fermentos.

EL MECANISMO DEL RECAMBIO MATERIAL EN LOS MICROORGANISMOS

La célula microbiana utiliza los substratos alimenticios para la síntesis de las partes componentes de su organismo, para acumular materiales de reserva, para la síntesis de fermentos, pigmentos, vitaminas y toxinas, así como también para obtener la energía a costa de la cual subsiste.

Ya en la primera mitad del siglo pasado, L. Pasteur reveló que muchas substancias (proteínas, hormonas, fermentos e hidratos de carbono), que juegan un papel decisivo en la actividad vital de los animales y de las plantas, son ópticamente activos, teniendo la capacidad de hacer girar el plano de polarización de la luz. L. Pasteur demostró que determinadas especies de microorganismos, de cada dos antípodas ópticos, asimilan solamente uno, mientras que el otro queda intacto y puede ser aislado en estado puro. Así, por ejemplo, el Penicillium glaucum utiliza el isómero dextrógiro del ácido tártrico; el Streptococcus lactis, el isómero dextrógiro del ácido láctico, etc. La mayoría de las especies bacterianas del grupo entestinal asimila el isómero levógiro de la leucina.

En el recambio nutritivo tienen lugar dos procesos contrapuestos, que, al mismo tiempo, constituyen una unidad funcional: *la asimilación y la desasimilación*, el metabolismo constructivo y el energético.

El metabolismo constructivo (asimilación) se efectúa con consumo de energía libre. Para este tipo de metabolismo se consume una cantidad relativamente reducida de materiales nutritivos utilizados por la célula.

El metabolismo energético (desasimilación) sirve para la eliminación de energía. Para llevar a cabo este proceso se consume una masa enorme de substratos alimenticios. Pero estos dos procesos no se realizan independientemente el uno del otro, sino que están íntimamente vinculados entre sí. Así, por ejemplo, los productos de la oxidación incompleta de los substratos son útiles para el microorganismo, no sólo como una fuente de energía, sino que también se emplean como partes componentes para la formación del organismo. El metabolismo se efectúa con ayuda de fermentos.

Fermentos y su papel en el recambio material

Los fermentos son catalizadores orgánicos, que tienen una estructura de peso molecular muy elevado y que se producen por las células vivas. Son de naturaleza proteínica, rigurosamente específicos y desempeñan un papel muy importante en el recambio material de los microorganismos.

Los fermentos de origen microbiano ejercen acciones muy diversas y tienen una elevada actividad, habiendo encontrado vasto empleo en la industria, desplazando paulatinamente a otros preparados obtenidos de las plantas superiores y de los animales.

Mediante la amilasa, producida por hongos del tipo de los mohos, se lleva a cabo la conversión del almidón en azúcar, que se utiliza en la fabricación de la cerveza, en la preparación del vino y en la elaboración del pan. Las proteinasas, producidas por microorganismos, se utilizan para la eliminación de la cubierta pilosa de las pieles, para ablandar los cueros, para hacer desaparecer la placa de gelatina de las películas cinematográficas, al regenerarlas, y para la limpieza química de los vestidos. Los estreptococos producen estreptoquinasa que activa el plasminógeno del plasma, transformándolo en plasmina que tiene la propiedad de disolver la fibrina de los trombos formados en los vasos sanguíneos.

Gracias a la utilización de fermentos de origen microbiano, se obtienen en la industria farmacéutica alcaloides, polisacáridos y esteroides (hidrocortisona, prednisona, prednisolona y otros).

Los fermentos permiten a algunas especies de microorganismos asimilar el metano, el butano y otros hidrocarburos, y sintetizar, a partir de ellos, combinaciones orgánicas complejas. Así, por ejemplo, con ayuda de la capacidad enzimática de las levaduras, en aparatos especiales de tipo industrial, se obtienen, a partir de los residuos del petróleo (parafina), concentrados proteíno-vitamínicos (CPV), que se emplean en la ganadería en calidad de substancia de elevado valor alimenticio, que se agrega a los piensos de baja calidad.

Unos fermentos se eliminan por parte de las células al medio exterior (exofermentos), para la desintegración de los materiales alimenticios complejos, de naturaleza coloidal, mientras que otros quedan retenidos en el interior de las células (endofermentos).

Todos los fermentos hasta hoy conocidos (unos 700) se clasifican, de acuerdo con el carácter de la catálisis que originan, en 6 clases: oxidorreductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas y ligasas.

Según las condiciones de su aparición, los fermentos se diferencian en *constitutivos* y *adaptivos*. Los fermentos constitutivos se encuentran de manera permanente en las células, independientemente de la presencia del substrato que catalicen. Entre ellos se incluyen los fermentos básicos del metabolismo celular, como las lipasas, las carbohidrasas, proteinasas, oxidasas y otros. Los fermentos *adaptivos* aparecen únicamente en presencia del substrato correspondiente (penicilinasa y otros).

Por sus propiedades químicas, todos los fermentos se clasifican en 3 grupos:

1) Fermentos constituidos únicamente por proteínas.

2) Fermentos que contienen, además de proteína, iones metálicos indispensables para su actividad y que favorecen la fijación del fermento al substrato, participando, también, en sus transformaciones cíclicas.

3) Fermentos que contienen moléculas orgánicas peculiares (cofermentos y grupos prostéticos) indispensables para desarrollar su actividad. Algunos cofermentos contienen vitaminas en su composición.

Los fermentos bacterianos se dividen en 4 grupos:

1) *Hidrolasas*, que catalizan la desintegración de la unión que existe entre los átomos de carbono y los de nitrógeno, oxígeno y azufre, mediante la fijación de una molécula de agua (esterasas, glucosidasas, proteasas, amidasas, nucleasas, etc.).

2) *Transferasas*, que realizan la catálisis mediante el transporte de determinados radicales de unas moléculas a otras (transglucosidasas, transacilasas, transamilasas).

3) *Fermentos oxidantes* (oxidorreductasas), que catalizan los procesos de oxidación-reducción (oxidasas, dehidrogenasas, peroxidasas y catalasas).

4) *Isomerasas y racemasas*, que desempeñan un papel muy importante en el metabolismo de los hidratos de carbono. Se encuentran en la mayoría de las especies bacterianas. Entre las isomerasas están incluidas la fosfohexosoisomerasa, la galactovaldenasa, la glucosofosfomutasa y la fosfogliceromutasa.

La asimilación de substancias nutritivas por parte de las células constituye un proceso bastante complicado. Por medio de la difusión se efectúa la transferencia de la substancia disuelta, desde la zona de su mayor concentración, que se encuentra fuera del organismo bacteriano, al interior del mismo, hasta tanto que no se igualan entre sí ambas concentraciones. El paso del disolvente a través de la membrana citoplasmática bacteriana, desde la zona de menor concentración de la substancia disuelta a la zona de mayor concentración, se efectúa por ósmosis. El gradiente de concentración y las fuerzas osmóticas, que actúan a ambos lados de la membrana citoplasmática, son muy diversos y dependen de las diferencias de concentraciones de muchas substancias, que se encuentran en la célula y en el medio nutritivo. El transporte de substancias disueltas, desde el medio nutritivo a la célula, puede realizarse por medio de la adsorción, junto con el disolvente, a condición de que la membrana sea suficientemente porosa.

Se ha demostrado que las membranas de las células bacterianas constan de moléculas lipoides y proteicas, dispuestas con determinada sucesión; los grupos de moléculas, cargados eléctricamente, tienen sus terminaciones dirigidas hacia la superficie de la membrana. En las extremidades con carga eléctrica se hallan adsorbidas capas proteicas que constan de cadenas, que forman entrelazamientos en las superficies interna y externa de la membrana. La elevada capacidad electiva, que permite a las células distinguir unas substancias de otras, está relacionada con la presencia de sistemas enzimáticos, localizados en la superficie de las células bacterianas. Gracias a la acción de estos fermentos, las substancias insolubles se hacen solubles en la membrana.

En el proceso de nutrición de las bacterias, se concede mucha importancia a la adsorción de intercambio. El transporte activo de iones se realiza a causa de las diferencias de carga eléctrica de la superficie de la membrana de las envolturas de la célula bacteriana y del medio que circunda a los microorganismos, con la particularidad de que el papel de transportadores lo desempeñan, como se supone, substancias X e Y solubles. De esta manera, se forman combinaciones con los iones de potasio y sodio (KX y NaY), capaces de difundirse a través de las envolturas celulares, mientras que la membrana resulta impermeable para los transportadores libres.

Metabolismo de las proteínas

Los microorganismos necesitan diferentes aminoácidos para su alimentación, crecimiento y actividad vital. Ciertos microorganismos exigen un aminoácido determinado (por ejemplo, las bacterias del tifus abdominal necesitan triptófano), otros exigen 2 o más aminoácidos. Hay microorganismos (Leuconostoc mesenteroides) a los cuales les son indispensables para su crecimiento de 17 a 18 aminoácidos.

Muchas bacterias han perdido la capacidad de sintetizar aminoácidos. Generalmente, aquellas especies que necesitan vitaminas, también exigen aminoácidos preparados.

Mediante investigaciones bioquímicas se ha establecido que existen microorganismos que, además de aminoácidos y vitaminas, necesitan otras substancias que actúan como estimulantes del crecimiento (ácido oleico, ácido acético, bases purínicas y pirimidínicas).

El metabolismo proteínico en las bacterias se efectúa en dos fases: primeramente, tiene lugar la desintegración de las proteínas hasta el estadio de peptonas, bajo la influencia de la exoproteasa, que se segrega al medio circundante por las propias bacterias. La segunda fase de desintegración se lleva a cabo por medio de la endoproteasa, que poseen todas las bacterias y que se encuentra en el interior de sus organismos.

La desintegración de las proteínas, hasta el estadio de peptonas, se realiza en el medio nutritivo con un pH entre 7,0 y 8,0.

Los aminoácidos, que se forman bajo la influencia de las endoproteasas, pueden sufrir desaminación, con formación de amoníaco y de X-cetoácidos o alcoholes, ácido carbónico y amoníaco (en las levaduras) o X-oxiácidos y amoníaco (bacterias de la fermentación láctica), etc.

Desaminación oxidativa:

$$RCHNH_2COOH + {}^1/_2O_2 \rightarrow RCOCOOH + NH_3.$$

Además de la oxidativa, existen las desaminaciones reductora, hidrolítica e intramolecular.

Como resultado de la desintegración de los aminoácidos, el medio nutritivo de las bacterias se hace alcalino, a consecuencia de la formación de ácidos débiles y amoníaco.

Junto a la desaminación está también difundido el fenómeno de *la decarboxilación*, sobre todo entre las bacterias de la putrefacción:

$$RCHNH_2 - COOH \rightarrow RCH_2NH_2 + CO_2.$$

Por la decarboxilación de la histidina se produce histamina; por la de la ornitina, putrescina; por la de la lisina, cadaverina y por la de la tirosina, tiramina.

Algunas bacterias elaboran el fermento triptofanasa, bajo cuya acción se forma indol (fig. 27), lo cual se utiliza en el laboratorio para el diagnóstico bacteriológico. La formación de indol tiene lugar en las condiciones de inanición microbiana.

Junto a las reacciones de desintegración de las proteínas se verifican también los procesos de su síntesis. Para la construcción de las proteínas, las bacterias necesitan aminoácidos. Las células

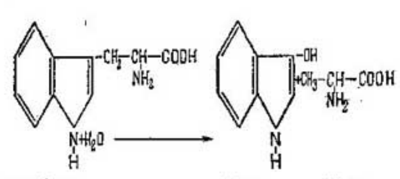


Fig. 27. Desintegración del triptófano en indol y alanina

bacterianas satisfacen sus exigencias de aminoácidos por dos vías: unos microorganismos tienen que recibirlos ya sintetizados, mientras que otros los sintetizan ellos mismos a partir de combinaciones simples del nitrógeno. La formación de los aminoácidos, por parte de las bacterias, se efectúa mediante la fijación de NH_3 al esqueleto carbonado del futuro aminoácido; de esta manera se forman aminoácidos dicarbónicos, como los ácidos asparagínico y glutamínico. Otros aminoácidos se forman mediante la transaminación:

$$RCHNH_2 - COOH + HOOC - CO - COOH \rightarrow$$
$$\rightarrow RCO - COOH + HOOC - CHNH_2 - COOH.$$

Una propiedad muy importante de los microorganismos es su capacidad para sintetizar los aminoácidos indispensables (metionina, triptófano, lisina).

La síntesis de las proteínas se verifica bajo la influencia de la información primaria, que aporta el ADN. Un eslabón importante en la síntesis proteínica es el intermediario genético, cuya función cumple la matriz del ácido ribonucleico, que se denomina ARN informativo o matriz. La síntesis de la cadena de ARN, siguiendo el patrón de la cadena del ADN, se cataliza por un fermento especial, que se denomina polimerasa del ARN. La formación de la proteína se efectúa en los ribosomas, que se encuentran en el citoplasma. Los ribosomas constan de partes iguales de proteínas y de ARN (ARN ribosómico). Al formarse el ARN, en la matriz del ADN, frente a cada adenina de este último, en el sector complementario de la cadena del ARN, se encuentra uracilo. El ARN intermediario formado es el que dirige la síntesis de la proteína. Dicho ácido abandona el núcleo celular y se fija en los ribosomas. Cada aminoácido se dirige hacia determinada zona del ARN intermediario, con ayuda del ARN transmisor y con participación del fermento activante, como fue demostrado claramente por M. Nirenberg (fig. 28).

Para la síntesis de las proteínas, la célula bacteriana debe recibir la cantidad necesaria de aminoácidos, que pueden estar dirigidos por un código de tres letras, con ayuda del cual están cifrados todos los aminoácidos que entran en la composición de las proteínas.

Como se sabe, para el desarrollo y el funcionamiento normales de la célula bacteriana típica son necesarios no menos de 100 fermentos, aunque se conocen bacterias del género micoplasma (Mycoplasma galli septicum) para cuya actividad vital son suficientes 40. Es posible que en esas células simples los fermentos tengan una especificidad menos acusada y puedan actuar en diversos sentidos.

El metabolismo proteínico no constituye un proceso autónomo, sino que va íntimamente asociado al recambio de los hidratos de carbono. Para la síntesis de las combinaciones del nitrógeno se utiliza el ácido pirúvico. Por otra parte, los ácidos dicarbónicos son importantes intermediarios en la biosíntesis de los aminoácidos.

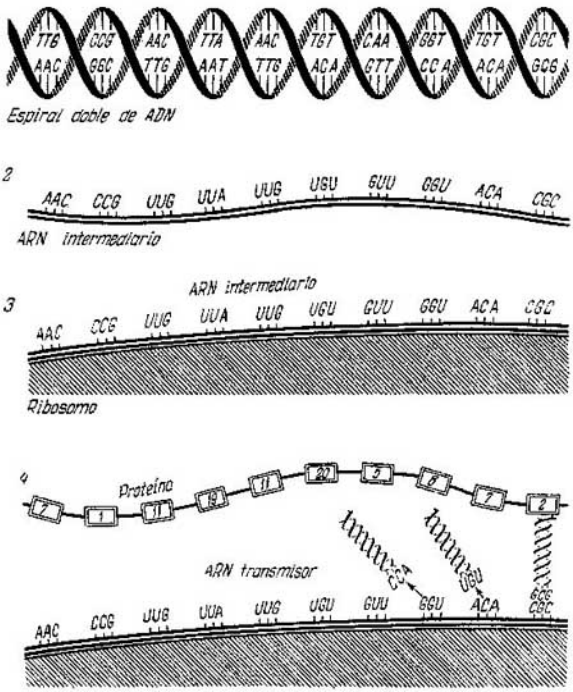

TTG CCG AAC TTA AAC TGT CAA GGT TGT CGC
AAC GGC TTG AAT TTG ACA GTT CCA ACA GCG
Espiral doble de ADN
2
AAC CCG UUG UUA UUG UGU GUU GGU ACA CGC
ARN intermediario
ARN intermediario
3
AAC CCG UUG UUA UUG UGU GUU GGU ACA CGC
Ribosomo
4
Proteína
7 1 11 19 11 20 5 8 7 2
ARN transmisor
CCA UGU GCG
AAC CCG UUG UUA UUG UGU GUU GGU ACA CGC

Fig. 28. Síntesis de proteína en la superficie del ribosoma

Metabolismo de los hidratos de carbono

Los fermentos (amilasa o diastasa), que desintegran los hidratos de carbono, efectúan la hidrólisis del almidón, hasta convertirlo en glucosa y maltosa. La amilasa se encuentra en muchas especies de microorganismos, como en el Bac. subtilis, los bacilos de la pústula maligna y de la difteria, el vibrión colérico y los estreptococos. La presencia de este fermento proporciona al organismo la posibilidad de crear en la célula una reserva material, bajo la forma de polisacáridos. Algunas bacterias poseen el fermento celulasa, capaz de desintegrar la celulosa. Otras, no muchas, son capaces de fermentar las gomas vegetales: polisacáridos complejos, como, por

Código con el cual están cifrados en la molécula de ARN los 20 aminoácidos que intervienen en la construcción de la proteína

Aminoácidos	Cifras del código			
Alanina	CCG	UCG[2]		
Arginina	CGC	AGA	UCG[2]	
Asparagina	ACA	AUA		
Acido asparagínico	GUA			
Cisteína	UUG[1]			
Acido glutamínico	GAA	AGU[2]		
Glutamina	ACA	AGA	AGU[2]	
Glicina	UGG	AGG		
Histidina	ACC			
Isoleucina	UAU	UAA		
Leucina	UUG	UUC	UUA	UUU[4]
Lisina	AAA	AAG[3]	AAU[3]	
Metionina	UGA[2]			
Fenilalanina	UUU			
Prolina	CCC			CCG[5]
Serina	UCU	CCU[5]		
Treonina	CAC	UUC	CCA[5]	
Triptófano	GGU	CAA	UCG	
Tirosina	AUU			
Valina	UGU			

Advertencias:

[1] Es posible que la cifra del código no sea UUG, sino GGU.
[2] No se sabe con exactitud si U es indispensable.
[3] Tampoco se conoce con certeza si son necesarias G y U.
[4] Fundamentalmente sirve de cifra a la fenilalanina.
[5] No se sabe con exactitud si son necesarias U, A y G.

Abreviaturas condicionales: U-uracilo, C-citosina, G-guanina y A-adenina.

ejemplo, el agar-agar obtenido de plantas marinas (el agar-agar se emplea mucho para la preparación de medios sólidos de cultivo). Gracias a la acción del fermento pectinasa, tiene lugar la desintegración de la pectina y del ácido péctico del lino o del cáñamo.

Bajo la acción de la maltasa, la sacarasa y la lactasa, los disacáridos que penetran en el interior del cuerpo bacteriano sufren hidrólisis y desintegración hasta monosacáridos que, ulteriormente, fermentan. La desintegración de los poli y disacáridos en monosacáridos también puede tener lugar mediante la fosforólisis.

Al verificarse la hidrólisis o la fosforólisis de los poli y disacáridos, no tiene lugar la ruptura de la cadena carbonada de la molécula del hidrato de carbono y, por consiguiente, este proceso no

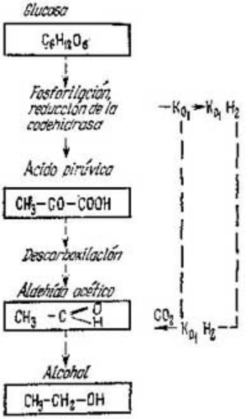


Fig. 29. Esquema de las etapas fundamentales de la fermentación alcohólica

va acompañado de la liberación de energía. La fermentación en sí se caracteriza por la ruptura de la cadena de la molécula del hidrato de carbono y la liberación de una cantidad considerable de energía. Los monosacáridos combinados con el ácido fosfórico sufren los procesos de fermentación. A la molécula del hidrato de carbono se fijan dos moléculas de ácido fosfórico, lo que da lugar a la formación de una serie de ácidos hexosadifosfóricos, los cuales se desintegran con la ruptura de la cadena hexatómica de carbono, con formación de dos fosfotriosas: aldehído fosfoglicérico y fosfodioxiacetona.

Como resultado de reacciones sucesivas se reduce la codehidrasa; el ácido pirúvico que se produce, a consecuencia de la decarboxilación oxidativa, se transforma en aldehído acético para, ulteriormente, al recibir hidrógeno procedente de la codehidrasa reducida, transformarse en alcohol (ver fig. 29).

La desaminación oxidativa de los aminoácidos se acompaña de formación de cetoácidos, entre ellos el ácido pirúvico, cuya oxidación conduce progresivamente a la liberación de energía, que es utilizada por el microorganismo. Los productos terminales de esta desintegración son agua y ácido carbónico.

Diferentes especies de microorganismos producen la descomposición del ácido pirúvico, mediante reacciones de diverso tipo, con cantidades desiguales de productos de la fermentación. Las bacterias intestinales y tifo-abdominales, al fermentar una molécula de glucosa, la descomponen en dos moléculas de ácido pirúvico, de las cuales, ulteriormente, se forman los ácidos láctico, acético y fórmico. En tales casos se habla de fermentación de hidratos de carbono con formación de ácidos:

$$\underset{\text{Acido pirúvico}}{2CH_3-CO-COOH}+H_2O\longrightarrow \underset{\text{Acido láctico}}{CH_3-CHOH-COOH}+\underset{\text{Acido acético}}{CH_3-COOH}+CO_2$$

$$\underset{\text{Acido pirúvico}}{CH_3-CO-COOH}+H_2O\longrightarrow \underset{\substack{\text{Acido}\\\text{acético}}}{CH_3-COOH}+\underset{\substack{\text{Acido}\\\text{fórmico}}}{HCOOH}.$$

La desintegración de los hidratos de carbono que realizan los microorganismos se acompaña de la aparición de una reacción ácida, mientras que la desintegración de las proteínas genera una reacción alcalina. Por consiguiente, en el proceso de la evolución, los microbios que provocaban la fermentación se adaptaron a la vida en un medio con reacción ácida, y los que producen putrefacción, en un medio de reacción alcalina. Las manifestaciones de antagonismo biológico entre los microorganismos de la fermentación y los de la putrefacción juegan un papel importante en la naturaleza y en la práctica de la vida humana. Gracias a los procesos fermentativos se impide la putrefacción de los pastos secos, guardados en los silos, de las verduras fermentadas y de los productos lácteos.

Algunas especies de bacterias del grupo intestinal y tifo-abdominal (E. coli y paratíficas) hacen fermentar los hidratos de carbono, con formación de ácidos y gas, lo que constituye un carácter distintivo muy importante. La formación de gas, en tales casos, se debe a la desintegración del ácido fórmico en ácido carbónico e hidrógeno:

$$HCOOH \longrightarrow H_2 + CO_2.$$

Entre las reacciones que aportan energía y las reacciones que la consumen existe un eslabón intermedio: el adenosintrifosfato.

La síntesis de los hidratos de carbono tiene lugar por dos vías: la fotosíntesis (bacterias verdes y purpúreas, que contienen en su citoplasma pigmentos del tipo de la clorofila) y la quimiosíntesis (la mayoría de las bacterias).

La clorofila de las bacterias es semejante, por su composición química, a la clorofila de las plantas verdes. A diferencia de la vegetal, la clorofila bacteriana posee la propiedad de absorber algunos rayos del espectro infrarrojo y representa un complejo complicado, con pigmentos carotínicos, que contienen el 75% de proteínas, cerca del 20% de lípidos y el 5% de clorofila. En el proceso de la fotosíntesis se opera en las sulfobacterias purpúreas, la reducción del ácido carbónico por el hidrógeno del ácido sulfhídrico (H_2S) y, en muchas otras bacterias purpúreas, por el hidrógeno de algunas substancias orgánicas.

La quimiosíntesis se lleva a cabo mediante la asimilación del carbono del ácido carbónico, a costa de la oxidación de determinadas substancias minerales; las bacterias del hidrógeno, para la asimilación del ácido carbónico, utilizan el hidrógeno molecular, al que oxidan hasta la formación de agua.

Los microorganismos heterotróficos utilizan el carbono de determinadas combinaciones orgánicas, que se caracterizan por su actividad óptica.

Metabolismo de los lípidos

A pesar de que los lípidos no son en sí componentes importantes del substrato alimenticio, tienen, sin embargo, determinada significación en la actividad vital de las bacterias, a las cuales dotan, particularmente, de una elevada resistencia contra los factores perniciosos del medio exterior.

La mayoría de las especies bacterianas asimila bastante bien la glicerina, la cual les sirve de fuente de energía y de material plástico para la formación de las estructuras componentes de su organismo. Las micobacterias tuberculosas y otros microorganismos acidorresistentes aprovechan la glicerina para la síntesis de lípidos. Como es sabido, las inclusiones de lípidos en las células bacterianas constituyen materiales de reserva.

Los procesos del metabolismo se verifican con ayuda de la lipasa y de otros fermentos lipolíticos, firmemente asociados a la membrana citoplasmática. En la desintegración de los lípidos juega un papel importante la coenzima A y el grupo tiólico de la β-mercaptoetilamina.

En calidad de fuente de carbono, para la síntesis de los lípidos, muchas bacterias utilizan metionina. El ácido micólico de los lípidos de las corinebacterias se sintetiza en las células bacterianas mediante la condensación de dos moléculas de ácido palmítico y la reducción del β-éster intermediario. Por un proceso semejante se sintetiza el ácido micólico en las micobacterias.

Recambio mineral

Para la síntesis del organismo bacteriano, además de nitrógeno y carbono, se necesitan elementos fijos (azufre, fósforo, potasio y calcio) y microelementos (boro, molibdeno, zinc, manganeso, cobalto, níquel, cobre, yodo, bromo y otros).

Uno de los elementos más importantes, que entran en la composición del citoplasma bacteriano, es el azufre, que interviene en las reacciones de síntesis bajo la forma de combinaciones del tipo R-SH. Esta forma reducida de azufre posee una elevada reactividad, sufriendo fácilmente su deshidrogenación, con formación ulterior del grupo R-S-S-R y, más tarde, de combinaciones más complejas, que se reducen de nuevo, mediante su hidrogenación. Gracias a este proceso se regula el potencial óxido-reductivo en el citoplasma de los microorganismos. La reducción de la sal del ácido sulfúrico se realiza de la manera siguiente:

$$-SO_4 \rightarrow -SO_3 \rightarrow -SO_2 \rightarrow -SO \rightarrow H_2S.$$

Algunas especies de bacterias (sulfobacterias, bacterias tiónicas) asimilan compuestos reducidos de azufre (ácido sulfhídrico e incluso azufre). Las bacterias patógenas utilizan el azufre en forma de grupo sulfhídrico (R-SH).

El fósforo forma parte de los ácidos nucleicos de muchos fermentos, de diferentes fosfolípidos y de otras combinaciones orgánicas en forma de P_2O_5; no entra en combinación directa con el carbono, sino que establece enlaces a través de átomos de oxígeno. En el curso de los procesos de oxidación se libera energía, previamente acumulada en el citoplasma de las células bacterianas. En el recambio energético de la célula microbiana desempeñan un importante papel los ácidos adenosintrifosfórico y adenosindifosfórico, de los cuales el primero es muy rico en energía ("cargado") y el segundo, energéticamente pobre ("descargado"). El fósforo entra en la composición de las más importantes combinaciones del citoplasma celular (nucleoproteidos, fosfolípidos, los grupos prostéticos de la mayor parte de los fermentos bicomponentes). El contenido en fósforo, en forma de P_2O_5, que se encuentra en el residuo seco de las células bacterianas, es del 5%.

Para el desarrollo normal de los microorganismos son indispensables cationes y aniones de muchos metales (magnesio, calcio, potasio, hierro y otros), que intervienen en la síntesis de la substancia celular. Así, por ejemplo, el hierro entra en la composición de las heminas, que son grupos prostéticos de muchos fermentos (citocromos). La insuficiencia o un exceso de hierro en el medio de cultivo condicionan una diferencia en la producción de toxina, por parte de las corinebacterias diftéricas.

Los microelementos intervienen en la síntesis de los fermentos, activándolos. El molibdeno y el boro son elementos indispensables para las bacterias fijadoras del nitrógeno.

UTILIZACION PRACTICA DE LAS PROPIEDADES FERMENTATIVAS DE LOS MICROORGANISMOS

El empleo extenso y bien fundamentado científicamente de los procesos microbiológicos en la tecnología de las industrias de la fermentación, tales como la elaboración del lino y de las pieles, en la agricultura y en la conservación de muchos productos alimenticios, fue posible únicamente en la segunda mitad del siglo XIX. A consecuencia de las exigencias vitales de la industria, que se desarrollaba impetuosamente, sobre todo en lo que se refiere a la transformación de los productos agrícolas, surgió la necesidad de estudiar más profundamente los procesos bioquímicos. Los descubrimientos realizados por L. Pasteur en este aspecto habían sido preparados, en gran parte, por el desarrollo de la industria, la química orgánica y otras ciencias.

En la Microbiología médica tiene mucha importancia el empleo de la capacidad fermentativa específica de las bacterias patógenas, para la determinación de sus propiedades específicas. Muchas bacterias fermentan los hidratos de carbono, dando lugar a la producción de ácidos o de ácidos y gas, mientras que la fermentación de las proteínas da lugar a la formación de indol, amoníaco, ácido sulfhídrico, etc.

La capacidad fermentativa de los microbios se utiliza en la práctica de laboratorio para el diagnóstico de enfermedades infecciosas, así como para el estudio de los microbios del terreno, del agua y del aire.

Se ha demostrado que existe una correlación entre el grado de parasitismo y la actividad fermentativa de los microbios patógenos. Cuanto más pronunciado es el parasitismo del microorganismo, tanto menores son sus propiedades fermentativas. No obstante, hay que llamar la atención sobre el hecho de que la citada correlación entre la actividad fermentativa y el parasitismo no constituye una ley general. Algunas bacterias (vibrión colérico, agente etiológico de la peste) poseen propiedades bioquímicas muy pronunciadas y, al mismo tiempo, pertenecen al grupo de las especies más patógenas.

RESPIRACION DE LOS MICROORGANISMOS

La respiración bacteriana constituye un proceso complejo, que se acompaña de liberación de energía, la cual es necesaria a los microorganismos para la síntesis de diferentes compuestos orgánicos. Muchos microbios, de manera semejante a lo que ocurre en los animales y plantas superiores, utilizan para su respiración el oxígeno molecular del aire.

El concepto de que la respiración es un proceso de oxidación de las substancias orgánicas por el oxígeno, con liberación de energía, ha sufrido importantes modificaciones con motivo del descubrimiento de las bacterias anaerobias, que son incapaces de existir en presencia del oxígeno. L. Pasteur demostró que la energía, que es indispensable para la actividad vital de algunas especies microbianas, se produce durante el proceso de la fermentación (liberación de energía sin participación del oxígeno).

Por el tipo de su respiración, todos los microbios se dividen en aerobios y anaerobios. Entre unos y otros existen formas intermedias:

1) Los aerobios obligados, que se desarrollan bien cuando la atmósfera contiene 21% de oxígeno. Crecen en la superficie de los medios de cultivo líquidos y sólidos (vibrión colérico, sarcinas, micobacterias tuberculosas y otros).

2) Los microbios microaerófilos, que necesitan una cantidad de oxígeno poco importante (alrededor del 1%), como las bacterias de la fermentación láctea y otras.

3). Los aerobios facultativos, que también pueden reproducirse en ausencia de oxígeno molecular (la mayoría de los microorganismos patógenos y saprófitos).

4). Las bacterias capnófilas, que exigen la presencia de pequeñas concentraciones de oxígeno y una elevada concentración de ácido carbónico (las brucellas de tipo bovino y otras), y

5). Los anaerobios obligados, para los cuales la presencia de oxígeno molecular es nociva, constituyendo un factor inhibidor de su crecimiento (clostridios del tétanos, del botulismo, de la infección gaseosa anaerobia y otros).

Las bacterias aerobias, durante el proceso respiratorio, oxidan diversas substancias orgánicas (hidratos de carbono, proteínas, grasas, alcoholes, ácidos orgánicos y otras). La oxidación completa de una molécula gramo de glucosa libera 688,5 calorías grandes, lo que corresponde a la reserva de energía potencial, que fue acumulada en la molécula del hidrato de carbono, al verificarse su fotosíntesis en las plantas verdes, a partir del ácido carbónico y del agua:

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \longrightarrow 6CO_2 + 6H_2O + 688{,}5 \text{ kcal.}$$

En los casos de oxidación aerobia incompleta (parcial) se libera una cantidad menor de energía, en relación con el grado correspondiente de oxidación:

$$2C_6H_{12}O_6 + 9O_2 \longrightarrow 6C_2H_2O_4 + 6H_2O + 493 \text{ kcal.}$$

Un representante típico de los aerobios facultativos es la E. coli, la cual en los medios que contienen hidratos de carbono, al comienzo, se desarrolla como bacteria anaerobia, desintegrando los hidratos de carbono mediante fermentación, para, después, comenzar a utilizar el oxígeno, creciendo como aerobia, oxidando los productos de la fermentación (ácido láctico), hasta formar productos correspondientes a una desintegración más profunda, como son el ácido carbónico y el agua. Los aerobios facultativos poseen importantes ventajas, ya que pueden vivir tanto en presencia como en ausencia de oxígeno.

La respiración de los anaerobios se realiza mediante la fermentación del substrato, con formación de una reducida cantidad de energía. Con la fermentación de una molécula gramo de glucosa, la energía que se libera es considerablemente menor que en el caso de la respiración aerobia:

$$C_6H_{12}O_6 \longrightarrow 2C_3H_6O_3 + 225 \text{ kcal.}$$
$$C_6H_{12}O_6 \longrightarrow 2C_2H_5OH + 2CO_2 + 22 \text{ kcal.}$$
$$C_6H_{12}O_6 \longrightarrow CH_3COOH + 15 \text{ kcal.}$$

Según la hipótesis de Dudorov, el factor limitante del crecimiento anaerobio es la energía y, en el crecimiento aerobio, el carbono. Así, por ejemplo, en la glicólisis, la reducida liberación de energía está condicionada por la desintegración incompleta del substrato, a causa de la insuficiencia de acceptores de electrones; durante la respiración, el exceso de oxígeno, que actúa como acceptor de electrones, así como la competencia por parte de otras muchas especies de microorganismos, conduce a que el carbono se convierta en CO_2, no sólo mediante la oxidación "útil", es decir, la liberación de energía biológicamente asimilable, sino también, como resultado de una oxidación "sin control". Como se ha podido demostrar, la asimilación del carbono se efectúa lentamente en las células de los anaerobios y, con relativa velocidad, en las de los aerobios.

El mecanismo de la respiración anaerobia consiste en lo siguiente: si el substrato que ha de oxidarse es un hidrato de carbono, entonces, éste se desintegra previamente, con ayuda de fermentos auxiliares. Así, por ejemplo, la glucosa sufre una fosforilación con participación del ATF y del ADF, como resultado de lo cual, se forma hexosadifosfato, que bajo la acción del fermento aldolasa se divide en dos partes: aldehído fosfoglicérico y fosfodioxiacetona. Este último, mediante la acción de la oxiisomerasa, se transforma en aldehído fosfoglicérico para, ulteriormente, merced a una serie de reacciones consecutivas, formar ácido pirúvico. En este estadio termina la fase anaerobia de transformación del hidrato de carbono. Las etapas sucesivas se caracterizan por su especificidad y finalizan con la formación de los productos terminales.

Entre los procesos anaerobios se cuenta la fermentación alcohólica que realizan las levaduras, la fermentación láctica que llevan a cabo las lactobacterias y la fermentación butírica que efectúan los clostridios butíricos.

Los anaerobios fermentan, predominantemente, compuestos no nitrogenados. Sin embargo, entre los tipos aerobios y anaerobios de respiración no existen límites netos. Así, por ejemplo, las levaduras pueden cambiar el tipo anaerobio de respiración por el aerobio. Al comienzo descomponen el azúcar, formando alcohol y ácido carbónico y, cuando aumenta la aeración, la glucosa se desintegra, hasta formar agua y ácido carbónico.

La existencia de anaerobios obligados explica la gran capacidad de adaptación de los organismos vivos y la plenitud de la circulación de la materia en la Naturaleza.

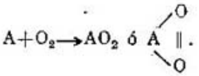
Mediante la investigación se ha demostrado, que la respiración de las bacterias se verifica bajo la influencia de fermentos del tipo de las oxidasas y deshidrasas, que poseen una notable especifidad y diversidad de acción. Las actividades de las oxidasas y las deshidrasas en la respiración van íntimamente asociadas entre sí, completándose mutuamente, pero, al mismo tiempo, se diferencian, tanto por su papel biológico, como por las enzimas que las determinan.

V. Palladin demostró, por primera vez, que entre los procesos de oxidación aerobia y anaerobia no existe, en principio, diferencia alguna. La respiración aerobia es un proceso de oxidación, en el cual el oxígeno desempeña el papel de acceptor de hidrógeno. Se denomina respiración anaerobia aquella, en la cual, en calidad de acceptor del hidrógeno puede actuar cualquier substancia, a excepción del oxígeno. En la respiración aerobia, el sistema de la oxidasa realiza el proceso oxidativo, mediante la acción del oxígeno sobre el hidrógeno de la substancia orgánica.

Según la teoría de Bach, en las células existe un sistema oxidativo, que consta de oxigenasa, que con el oxígeno molecular y peroxidasas producen peróxidos, que transportan el oxígeno activado al substrato oxidable.

La activación del oxígeno, según A. Bach, está vinculada a la formación de peróxidos con las substancias orgánicas no saturadas. Bajo la acción de la energía de la substancia no saturada, las moléculas de oxígeno salen del estado inerte y se convierten en activas.

Esta reacción transcurre en dos fases. En la primera, el oxígeno molecular se activa, combinándose con la substancia orgánica (A), dando lugar a la formación de peróxido. Esquemáticamente, esto puede representarse de la siguiente manera:



$$A + O_2 \longrightarrow AO_2 \text{ ó } A\begin{smallmatrix} \diagup O \\ \| \\ \diagdown O \end{smallmatrix}.$$

En el segundo estadio, la combinación peroxídica AO_2 cede el exceso de oxígeno al substrato B que se va a oxidar, que en condiciones ordinarias no puede oxidarse con el oxígeno:

$$AO_2 + B \longrightarrow AO + BO$$

Ulteriormente, la combinación oxigenada intermedia AO, producida en la segunda fase, fija el oxígeno, pasando a la forma de peróxido AO_2 y se reduce de nuevo, cediendo el excedente de su oxígeno al substrato B. Este proceso se prolonga hasta que todo el substrato ha sido oxidado.

Las bacterias aerobias son relativamente resistentes a los peróxidos, ya que tienen la facultad de producir los fermentos peroxidasa y catalasa, que los destruyen. La peroxidasa oxida diversas combinaciones, al descomponerse el peróxido de hidrógeno. La catalasa descompone el peróxido de hidrógeno, formando oxígeno y agua:

$$2H_2O_2 \longrightarrow 2H_2O + O_2.$$

Según O. Warburg, el activador del oxígeno es "un fermento respiratorio", semejante a la hemina por su composición química- la citocromoxidasa-, combinación de proteína con ferroporfirina, que, junto con los citocromos, existe en las células de los animales, de los vegetales y en las bacterias aerobias. Se ha demostrado que existen tres tipos de citocromos (a, b y c) con franjas de absorción específicas. El citocromo contiene hierro y en su composición entran histidina, lisina y otros muchos aminoácidos.

Al verificarse la oxidación o la reducción del citocromo, en el grupo de la ferroporfirina se modifica la valencia del átomo de hierro.

El grupo ferroporfirínico de la catalasa modifica la valencia del átomo de hierro, al descomponerse el peróxido de hidrógeno:

$$4Fe^{+++} - \text{catalasa} + 2H_2O_2 \longrightarrow 4Fe^{++} - \text{catalasa} + 4H + 2O_2 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow 4Fe^{+++} - \text{catalasa} + 2H_2O + O_2.$$

Las bacterias aerobias (piociánica, subtilis, la de la pústula maligna, la micobacteria tuberculosa, el vibrión colérico y otras), contienen los tres citocromos a, b y c. Las bacterias aerobias facultativas (E. coli, la del tifus abdominal, la paratífica, la diftérica, el estreptococo y otras) no contienen más que uno o dos citocromos. Las anaerobias no contienen ninguno.

La intensidad de los procesos de respiración aerobia dependen de la edad del cultivo, de la temperatura y de los substratos alimenticios. Los cultivos que se encuentran en período de crecimiento activo, necesitan cada hora de 2.500 a 5.000 mm^3 de oxígeno por cada miligramo de peso seco de bacterias, mientras que los cultivos en estado de inanición o privados en absoluto de metabolitos nitrogenados consumen, únicamente, de 10 a 150 mm^3 de oxígeno. Un cultivo joven produce considerablemente más energía térmica, que la que consume en los procesos vitales de síntesis o de otra índole. Una parte determinada de dicha energía se irradia al exterior. Por ejemplo, la E. coli utiliza para los procesos de asimilación el 31% de la energía que produce; el Pseudomonas aeruginosa, el 28%; el proteo vulgar, el 20% y la salmonella del tifus abdominal, el 12%. La génesis de un exceso de energía térmica en el estiércol, la turba y las basuras, por parte de algunos microorganismos puede ser causa de recalentamiento e, incluso, de autoignición.

Cuando se preparan abonos con estiércol y basuras, los huevos de las moscas, ni tampoco los de los helmintos, no se desarrollan, a consecuencia de la elevada temperatura producida por los microorganismos termófilos.

La intensificación de la respiración y la aceleración del recambio material están relacionados con la rapidez de la reproducción de las células y con el incremento de la síntesis proteínica en estas últimas, lo que conduce al reforzamiento de las propiedades reductoras del medio en que se desarrollan los microorganismos.

Según G. Wieland, la oxidación consiste en la pérdida de hidrógeno y, la reducción, en la fijación del mismo.

De acuerdo con la teoría de Palladin-Wieland, la respiración de las bacterias tiene lugar bajo la acción de las deshidrasas, que efectúan el transporte del hidrógeno activo, desde la substancia que se oxida (donador de hidrógeno) al acceptor del hidrógeno. La reacción sigue el curso indicado en el siguiente esquema:

$$AH_2 + B \xrightarrow[\text{dehidrasa}]{\text{fermento}} A + BH_2.$$

Como se puede ver por este esquema, el donador de hidrógeno AH_2 se oxida, mientras que el acceptor de hidrogeno B se reduce hasta BH_2.

La función de acceptor del hidrógeno pueden desempeñarla el oxígeno del aire y substancias orgánicas capaces de oxidarse y reducirse (codeshidrasa, fermentos amarillos y, probablemente, substancias que se encuentran en los pigmentos bacterianos).

La conversión del cloruro cuproso en cúprico $CuCl - CuCl_2$ también constituye una reacción de oxidación, como resultado de la cual, el átomo de cobre pierde una carga negativa y se transforma de monovalente en bivalente.

De esta manera, todos los mecanismos, mediante los cuales se verifica el proceso de oxidación, representan la pérdida de uno o muchos electrones, mientras que la reducción significa la recepción de uno o más electrones.

La reacción tiene lugar de acuerdo con el esquema de la fig. 30.

De esta manera, los procesos de respiración en las bacterias son muy complicados y representan una larga cadena de reacciones sucesivas de oxidación y reducción, con la participación de muchos sistemas enzimáticos, mediante el transporte de electrones, desde el sistema que posee un potencial negativo más elevado, a otro sistema con el más alto potencial positivo. Al liberarse paulatinamente y de manera fraccionada la energía de la respiración, y con la transferencia intermediaria de hidrógeno, se aumenta la actividad de la reacción para la célula. Los mecanismos bioquímicos de la respiración se exponen con más detalle en los textos de Química biológica.

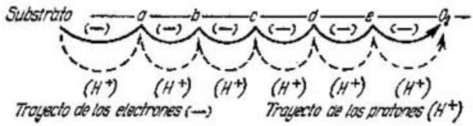


Fig. 30. Esquema de la oxidación de un substrato mediante el transporte de electrones

Una enorme influencia sobre el carácter de la respiración ejerce el medio en que habitan los microorganismos. Así, por ejemplo, cultivando vibriones coleriformes en un medio con glucosa, puede lograrse la debilitación de la respiración oxigenada de los mismos, a consecuencia de lo cual adquieren caracteres de aerobios facultativos. Las levaduras también poseen la propiedad de poder cambiar el tipo de su respiración, en dependencia de la presencia o ausencia de oxígeno.

Según G. MacLeod, la acción perniciosa del oxígeno, respecto a los microbios anaerobios, se explica por el hecho de que, en presencia del oxígeno, se forma peróxido de hidrógeno. Los anaerobios carecen de la propiedad de producir catalasa. El oxígeno no es de por sí tóxico, sino el H_2O_2. Sin embargo, tal explicación no puede considerarse como completa y exacta. Los anaerobios pueden crecer también, incluso en un medio conteniendo oxígeno, el cual no produce la muerte de los microbios, sino que provoca únicamente la paralización de sus actividades vitales. Agregando substancias reductoras al medio, los microbios vuelven a multiplicarse. Por consiguiente, las substancias reductoras disminuyen el potencial oxidorreductor. El mismo efecto ejerce la glucosa y otras substancias reductoras.

V. Enguelhardt considera que, con un elevado potencial oxidorreductor, tiene lugar la inactivación de fermentos que tienen una importancia vital; en estas circunstancias, los anaerobios pierden su capacidad para nutrirse normalmente, para llevar a cabo procesos constructivos y mueren por inanición, pero no por el efecto tóxico del oxígeno o del H_2O_2.

Uno de los factores, de los cuales dependen las reacciones oxidorreductoras en el medio nutritivo, es el potencial oxidorreductor (rH_2), que expresa la característica cuantitativa del grado de aerobismo. Dicho potencial se hace mínimo al saturarse el medio con hidrógeno, y máximo, al saturarse con oxígeno. M. Clark recomendó expresar con rH_2 (logaritmo negativo de la tensión parcial del hidrógeno gaseoso) el valor del potencial de oxidorreducción (redox). La escala del rH_2 desde O hasta 42,6 caracteriza todos los grados de saturación, con hidrógeno y oxígeno, de la solución acuosa.

Los microbios aerobios crecen entre los límites de rH_2 comprendidos entre 14 y 20 y más aún; los aerobios facultativos, entre 0 y 20 y más, y los anaerobios, entre 0 y 12.

Los microbios aerobios se hallan adaptados a existir en presencia de potenciales oxidorreductores más elevados, mientras que los anaerobios *lo están a un* rH_2 *bajo.* Los anaerobios no son microorganismos pasivos, ya que, por sí mismos, crean en el medio las condiciones de un rH_2 bajo. Cuando se siembran cultivos de anaerobios, éstos, antes de comenzar a multiplicarse, provocan un descenso del rH_2 desde los valores de 20-22 hasta 1-5. De tal forma, los anaerobios se caraterizan por poseer una capacidad muy acusada de adaptar el medio a sus exigencias. Esta misma propiedad la tienen también los aerobios, los cuales se defienden contra el exceso de oxígeno, creando una barrera reductora.

En la naturaleza no es raro que tengan lugar tránsitos bruscos de condiciones aerobias a otras anaerobias. Así, por ejemplo, después de la lluvia, las condiciones aerobias del terreno se vuelven anaerobias. Al ir a parar al terreno substancias orgánicas (cadáveres de animales y plantas), se dan condiciones anaerobias, debido al enérgico consumo de oxígeno que realizan las bacterias aerobias, así como también, a consecuencia de la secreción, por parte de las mismas, de substancias reductoras. Los microorganismos, a diferencia de los organismos superiores, se adaptan con bastante rapidez a los cambios bruscos de las condiciones óxidorreductoras.

Regulando el potencial oxidorreductor del medio de cultivo se pueden crear condiciones para el crecimiento de los microbios anaerobios, en presencia del oxígeno, mediante la reducción del rH_2, así como también para cultivar microbios aerobios, en condiciones anaerobias, mediante el incremento del rH_2 del medio.

Cuando mueren los cultivos de bacterias, al verificarse su lisis por fagos o por la acción del lisozima, disminuye bruscamente el potencial óxidorreductor.

Al preparar los medios de cultivo se tiene en cuenta, no sólo su composición, en cuanto a materiales nutritivos y enérgéticos y la reacción actual del mismo (pH), sino también su potencial oxidorreductor (rH_2).

A diferencia de lo que ocurre en las bacterias, en las cuales la respiración representa un ciclo de procesos óxidorreductores consecutivos, en los virus la respiración se realiza como resultado de la acumulación y consumo de energía. En los virus los acceptores de energía son los ácidos nucleicos, lo que se ha demostrado mediante la adición de ATF al medio de cultivo, con lo cual se eleva bruscamente la intensidad de multiplicación de los virus. Cuando se inocula a los ratones blancos virus de la gripe, la concentración de ATF en los pulmones de los animales se reduce, a consecuencia de que parte de esta substancia se asimila por el citado virus.

FORMACION DE PIGMENTOS MICROBIANOS

Algunas especies bacterianas y de hongos, que habitan en el terreno, en el agua y en el aire, poseen la facultad de elaborar pigmentos (ver fig. 117, *8*). Las colonias (acumulación de microbios) de los microorganismos que forman pigmentos, se colorean en los medios sólidos en tono rojo ("bacteria prodigiosa" o Bacterium prodigiosum, los actinomicetos y las levaduras); rosado (el micrococo rosado); dorado (el estafilococo dorado); blanco (el estafilococo blanco); azul (la bacteria del pus azul, Pyocyaneus o Pseudomonas); violeta (cromobacteria violeta); negro y pardo (levaduras y hongos). Las colonias de sarcinas se colorean en tono amarillo, limón o dorado. Existen algunos microorganismos que producen dos o más pigmentos.

La producción de pigmentos tiene lugar cuando el oxígeno tiene buen acceso y con una temperatura entre 20 y 25° C, bajo la influencia de la luz solar difusa.

Los pigmentos se dividen en hidrosolubles (los de las bacterias del pus azul, los de las bacterias de la leche verdeazulada); solubles en alcohol e insolubles en agua (el del Bacterium prodigiosum y el del Staphylococcus aureus); insolubles en agua y en alcohol (Azotobacter, pigmentos negros y pardos de las levaduras y mohos). También se dividen en cromóparos (que son eliminados al medio exterior) y cromóforos (que se encuentran en el citoplasma, en las vacuolas y en la envoltura).

La formación de pigmentos por los microorganismos tiene una determinada significación fisiológica. Es posible que los pigmentos cumplan funciones de acceptores de hidrógeno en los procesos respiratorios, que aseguran la defensa contra las radiaciones ultravioladas de la naturaleza, que participen en las reacciones de síntesis y, también, que posean propiedades antibióticas.

LUMINISCENCIA DE LOS MICROORGANISMOS

La luminiscencia representa una forma peculiar de liberación de energía en los procesos de oxidación y es tanto más intensa, cuanto mayor sea el acceso de oxígeno hasta las bacterias.

La luminiscencia de la carne, de las escamas de los peces y de otros objetos, había sido ya señalada por Aristóteles (384-322 a. n.e.). Microorganismos que tienen la cualidad de fosforecer, se desarrollan a veces en los músculos de pequeños moluscos, condicionando la aparición en estos animales de una intensa luminiscencia en la obscuridad, a orillas del mar. También se han encontrado termitas, hormigas y arácnidos fosforescentes.

Se supone que la fuente de luz son las bacterias. En algunos peces se han desarrollado órganos especiales para el mantenimiento de bacterias luminiscentes, en calidad de simbiones, que les sirven de fuentes de luz.

A comienzos del siglo XX, H. Molisch propuso utilizar a las bacterias luminiscentes como "lámparas de seguridad" en los polvorines subterráneos. Las bacterias fosforescentes son indicadores, extremadamente sensibles, a la presencia de oxígeno molecular. M. Beijerinck utilizó las bacterias luminiscentes en calidad de indicador para estudiar la eliminación de oxígeno en el proceso de la fotosíntesis.

Las bacterias fosforescentes fueron denominadas fotobacterias (del griego photos-luz). Entre ellas se incluye un grupo bastante numeroso de microorganismos fisiológicamente semejantes, pero que difieren desde el punto de vista morfológico (cocos, bacilos, vibriones), pudiendo ser gramnegativas o grampositivas pero son aerobias y no forman esporas.

Gran parte de las especies de bacterias luminiscentes ha sido aislada del agua del mar, teniendo la particularidad de que no producen putrefacción, a pesar de desarrollarse bien en los substratos de pescado y carne. Se cultivan bien en los medios usuales de cultivo.

La temperatura óptima para la reproducción y luminiscencia para la mayoría de las especies bacterianas es de 15 a 18° C. Algunas especies se desarrollan y fosforecen bien a temperaturas de 30-37° C, con una concentración de cloruro sódico en el medio del 3%, aproximadamente, pero hay especies que fosforecen con concentraciones de NaCl de 0,5-0,7%.

El sistema luminiscente de las bacterias está asociado a células vivas incólumes. La disminución de las concentraciones de sales en el medio, la adición de sulfamidas, la citólisis osmótica, la trituración mecánica, las oscilaciones sonoras, la autólisis lenta y la extracción con diferentes disolventes, perturban la función luminiscente, lo mismo que la capacidad vital de las células. No obstante, de ciertos microorganismos de han obtenido extractos que fosforecen en la obscuridad.

De algunos extractos se ha extraído *luciferina* y el fermento *luciferasa*.

Un representante típico de los microorganismos fotógenos es el Photobacterium phosphoreum (ver fig. 117, *6*), que es una bacteria cocoforme, inmóvil, que no liquida la gelatina y que se desarrolla a la temperatura de 28° C. Si esta última asciende hasta 30° C se interrumpe el crecimiento. Entre las bacterias luminiscentes no se han encontrado especies patógenas para el hombre.

MICROORGANISMOS QUE FORMAN SUBSTANCIAS AROMATICAS

Se han encontrado microorganismos que tienen la propiedad de eliminar substancias volátiles, que producen en el proceso de su actividad vital. Estas bacterias sintetizan *los éteres etilacético y amilacético.*

Las cualidades aromáticas del vino, de los productos lácteos, del terreno, del heno y de otras substancias, dependen de la actividad de algunas especies microbianas. Entre las bacterias que forman substancias aromáticas se encuentra el Leuconostoc citrovorum, que se emplea en la industria láctea, proporcionando aroma a los productos de la leche y, especialmente, a la mantequilla.

* * *

Los microorganismos son capaces de producir energía eléctrica, por ser coloides de carga negativa. Con ayuda de algunas de esas especies se puede producir vitaminas y fermentos. Algunas especies patógenas generan substancias tóxicas para el hombre y los animales, las cuales se han denominado toxinas.

MULTIPLICACION Y DESARROLLO DE LOS MICROORGANISMOS

Por *multiplicación* se entiende la capacidad de los microorganismos para reproducirse, el incremento del número de individuos por unidad de volumen del medio. Se denomina desarrollo *al aumento* de masa del citoplasma de la bacteria, consecutivo a la síntesis del material celular.

Las bacterias se multiplican por división transversal simple (multiplicación vegetativa) (fig. 31), que tiene lugar en diferentes planos, lo que da lugar a la formación de diversos tipos de acúmulos celulares (racimos, cadenas, parejas, paquetes, etc.), así como también por gemación, mediante la desintegración de los filamentos segmentados o mediante la formación de células, semejantes a esporas. También se reproducen originando conidios movibles muy diminutos o mediante conjugación (fig. 32), lo que hace pensar directamente en la reproducción sexuada de las bacterias. Los actinomicetos y muchos hongos (ficomicetos, ascomicetos y otros) se multiplican, preferentemente, mediante la formación de esporas.

La división transversal de las bacterias, no se reduce al proceso de la conversión de una célula madre en dos hijas equivalentes, sino que representa la separación ininterrumpida de células hijas de una célula madre. Las células hijas se convierten, a su vez, en células madres. Después de haber dado origen a varias generaciones, las células madres envejecen y mueren. Esta explicación excluye la concepción metafísica de la "inmortalidad de las bacterias".

La velocidad con que se dividen las células es variable, dependiendo de la especie microbiana, de la edad del cultivo, del medio nutritivo, de la temperatura, de la concentración del ácido carbónico y de muchos otros factores. La duración de una generación de E. coli, de Clostridium perfringens y de Streptococcus faecalis, es de 15 minutos, mientras que para la de las células de los cultivos de

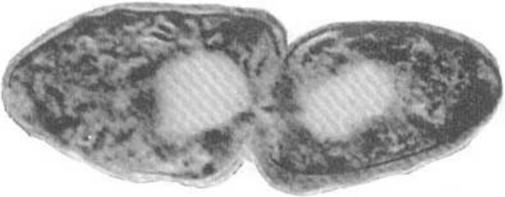


Fig. 31. Corte extrafino de una célula bacteriana de E. coli en proceso de división

tejidos de mamíferos es de 24 horas. Por consiguiente, las bacterias se multiplican casi cien veces más rápidamente que las células de los cultivos de tejidos.

El aumento del número de células se expresa de la manera siguiente:

1—2—4—8—16—32 — N=número de células.
0—1—2—3—4—5 — n=número de generaciones.

El número total de bacterias (N) después de n generaciones, será de 2^n por cada célula de material sembrado. Si la cantidad inicial de células sembradas en el medio de cultivo se toma como unidad y se admite que para cada división se necesitan 30 minutos, resultará que la cantidad total de bacterias al final de las 24 horas deberá ser $N=2^{48}$. Si se efectúa una división cada 20 minutos, transcurridas 36 horas, la masa microbiana será de 400 t. Las bacterias termófilas se multiplican con mayor rapidez aún.

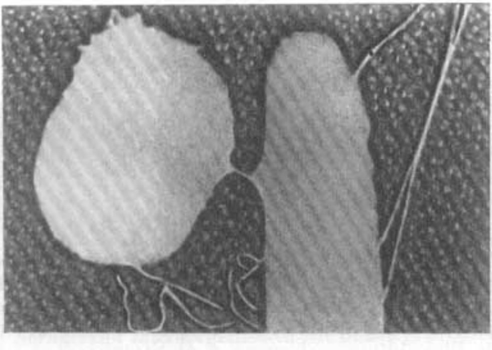


Fig. 32. Conjugación de dos células de E. coli

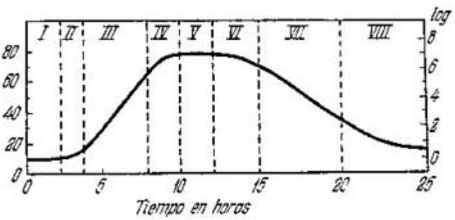


Fig. 33. Curva de la multiplicación bacteriana

Sin embargo, tanto en condiciones naturales como artificiales, la multiplicación de las bacterias se realiza en proporciones considerablemente más reducidas, hallándose limitada por la influencia de diversos factores del medio circundante. La reproducción de las bacterias está subordinada a determinadas leyes. En la fig. 33 se muestra, de manera esquemática, la rapidez de multiplicación en unidades convencionales y la magnitud de la población bacteriana, expresada por el logaritmo del número de bacterias vivas por cada ml de medio.

Se distinguen ocho fases fundamentales de multiplicación, que en la gráfica se expresan en cifras romanas.

1) *Fase inicial estacionaria*, que representa el tiempo transcurrido desde el momento en que se han sembrado las bacterias en el medio de cultivo. En esta fase no tiene lugar la multiplicación. La duración de esta fase inicial estacionaria, después de haberse practicado la siembra, es de 1 a 2 horas.

2) *Fase de retardo de la multiplicación* (log-fase), en el curso de la cual la reproducción de las bacterias tiene lugar con poca intensidad, incrementándose su velocidad de desarrollo. Este período dura alrededor de 2 horas.

3) *Fase logarítmica*, que se caracteriza por la máxima velocidad de multiplicación, al mismo tiempo que se reducen las dimensiones de las bacterias. Su duración es de 5 a 6 horas.

4) *Fase de aceleración negativa*, durante la cual la velocidad de multiplicación celular deja de ser máxima, disminuyendo el número de células que se dividen. Esta fase dura unas 2 horas.

5) *Fase del máximo estacionario*, durante la cual la cifra de nuevas bacterias es casi equivalente al número de las que se mueren. Esta fase dura casi dos horas.

6) *Fase de muerte acelerada*. En este período se produce la ruptura del equilibrio entre la fase estacionaria y la rapidez de la muerte de las bacterias. Dura 3 horas.

7) *Fase de la muerte logarítmica*, cuando la muerte de las células

bacterianas tiene lugar a una velocidad constante. Dura cerca de 5 horas.

8) *Fase de reducción de la velocidad de muerte*, durante la cual las bacterias que han sobrevivido pasan al estado de reposo.

La duración de las diversas fases se ha expresado condicionalmente, ya que la misma puede variar, según la especie bacteriana y las condiciones en que se realiza el cultivo. Así, por ejemplo, la *E. coli* se divide cada 15 minutos; las salmonellas del tifus abdominal, cada 23; los estreptococos patógenos, cada 30; las corinebacterias diftéricas, cada 34 y las micobacterias tuberculosas, cada 18 horas.

Aparte de la capacidad de desarrollo y reproducción, las bacterias poseen una *variabilidad*, dependiente de su edad, es decir, la facultad de producir individuos modificados en cada fase de su desarrollo, maduración y envejecimiento. Estas variaciones se observan durante *el ciclo normal* de desarrollo individual de las bacterias. El ciclo de desarrollo depende de la naturaleza de los organismos, de su complejidad y orden de sucesión de las fases de su desarrollo.

El ciclo más simple de desarrollo es propio de las bacterias cocoideas, que se reduce al aumento de tamaño de la célula y a su ulterior división.

Las bacterias bastonadas, que no forman esporas, tienen un ciclo de desarrollo semejante al de los cocos: las células jóvenes aumentan de tamaño durante su crecimiento, hasta alcanzar un máximo, para después dividirse transversalmente en dos células hijas, que vuelven a repetir el mismo ciclo. En el ciclo de desarrollo de los bacilos, en determinadas condiciones, se incluye la formación de esporas.

Las clamidobacterias tienen un ciclo de crecimiento más complicado: sus células se transforman en filamentos largos y, en algunas de ellas, se originan órganos especiales de reproducción — los gonidios —, que crecen y dan origen a nuevas células y filamentos.

Los actinomicetos tienen dos diferentes estadios de desarrollo: 1) estadio de crecimiento vegetativo, el cual se caracteriza por la formación de micelios; 2) estadio de fertilización, con formación de esporas, que se generan en ramas, espirales o rectas: los esporangióforos.

Las micobacterias se caracterizan por presentar un ciclo de desarrollo relativamente complicado: las células vegetativas, de forma bastonada, se transforman en microcistos ovales o esféricos; las células forman esporas con una estructura peculiar de esporíferos.

PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DEL CULTIVO DE LOS MICROORGANISMOS

Cultivo de las bacterias. En el laboratorio se cultivan los microorganismos en medios nutritivos, en termóstatos, que permiten mantenerlos a una temperatura constante. Según el carácter del calentamiento, los termóstatos se dividen en eléctricos, de gas, de petróleo, etc. Cada termóstato está dotado de un termorregulador, que garantiza la constancia de la temperatura. Para el crecimiento y multiplicación de las bacterias, tienen mucha importancia las condiciones térmicas. De acuerdo con su régimen de temperatura, todos los microorganismos se dividen en 3 grupos: psicrófilos (del griego psichros-frío y phileo-amo), mesófilos (del griego mesos-medio) y termófilos (del griego thermos-caliente) (tabla 4).

Tabla 4

Diferenciación de los microbios en relación con su régimen térmico

Grupo de microbios	Límite de temperatura a que se reproducen los microbios			Lugar en que habitan
	Optima	Mínima	Máxima	
Psicrófilos	10—20°	—10—+10°	25—30°	En el agua de mares y océanos fríos, en el terreno de los países polares y en las zonas de los hielos perpétuos
Mesófilos	20—40°	10—25°	40—45°	En los organismos del hombre y de los animales
Termófilos	50—60°	25—45°	70—80°	En las capas superiores del terreno, en los manantiales de agua caliente, en el estiércol, la turba y los residuos del algodón

Para la actividad vital de las bacterias tiene una gran importancia la concentración de iones de hidrógeno, que existe en el medio de cultivo, el pH, que representa el logaritmo negativo de la concentración de los iones de hidrógeno. Por medio del pH se caracteriza cualquier grado de acidez o alcalinidad, desde la reacción más ácida (pH=0), hasta las extremadamente alcalinas (pH=14).

En el proceso de la evolución, cada especie de microorganismos se ha adaptado a vivir dentro de determinados límites de concentración de iones de hidrógeno, fuera de los cuales les resulta imposible desenvolver su actividad vital. Se supone que el pH influye sobre la actividad de los fermentos. Según el pH, los ácidos débiles, en medio ácido, se encuentran en forma de moléculas y, en medio alcalino, en forma de iones. Los microbios saprófitos pueden vivir en medios que tienen muy diferentes pH, desde 0,6 hasta 11,0. En cambio, los microorganismos patógenos crecen en presencia de concentraciones de iones de hidrógeno determinadas, indicadas en la tabla 5.

Tabla 5

Indices óptimos de pH, necesarios para el cultivo de algunos microorganismos patógenos

Denominación del microorganismo	pH del medio
Estafilococos	7,2—7,4
Estreptococos	7,2—7,6
Neumococos	7,2—7,6
Meningococos	7,2—7,5
Gonococos	7,2—7,6
Pasteurella de la peste	6,9—7,0
Agente de la tularemia	6,7—7,4
Brucellas	6,8—7,2
Agente del muermo	6,4—6,8
Agente de la melioidosis	6,8—7,2
Salmonellas del tifus abdominal	6,8—7,2
Vibrión colérico	7,6—8,0
Bacterias de la influenza	7,3—7,5
Bacilos de la pústula maligna	7,2—7,6
Clostridios tetánicos	7,0—7,5
Clostridios de la gangrena gaseosa anaerobia	6,0—8,0
Clostridios del botulismo	7,4—7,6
Corinebacteria diftérica	7,2—7,6
Listerias	7,0—7,2
Micobacteria tuberculosa	5,8—8,0
Borrelia del tifus recurrente	7,2—7,4
Leptospiras	7,2—7,4
Rickettsias	7,4—7,8

Los medios de cultivo deben contener substancias fácilmente asimilables, con determinada concentración de compuestos nitrogenados e hidratos de carbono, vitaminas y la concentración indispensable de sales, ser isotónicos y estériles, poseer suficientes propiedades buffer, una viscosidad óptima y un potencial oxidorreductor determinado.

En el curso de toda la historia de la Microbiología, los medios de cultivo se han ido perfeccionando continuamente. En el período que precedió a L. Pasteur se empleaban como médios para el cultivo de microbios únicamente infusiones y cocimientos. L. Pasteur y C. Naegeli introdujeron en la práctica del cultivo de las bacterias los medios sin proteínas. R. Koch y F. Löffler emplearon para las siembras de microbios caldo de carne, peptona y cloruro sódico. Con este medio de cultivo, que se denomina caldo de carne peptonado, es con el que se prepara el medio de agar-carne peptonado, agregando a dicho caldo del 1 al 2% de agar industrial.

El agar-agar (en malayo, "jalea") es una substancia orgánica compleja, que se obtiene de algas marinas. En su composición entra gelosa (70 a 75%), agua (11 a 22%), sales inorgánicas (2 a 4%). El agar-agar tiene en total de 0,4 a 0,9% de nitrógeno total y de 0,03 a 0,09% de nitrógeno amínico. La substancia básica del agar-agar, que posee cualidades gelatinoides, consta de una sal de calcio, un éster ácido, ácido sulfúrico y un complejo hidrocarbonado, polisacárido, en cuya composición entran, según se supone, arabinosa, glucosa, galactosa y otros azúcares, en diferentas proporciones. El agar-agar se funde en el agua a la temperatura de 80-86°C y se solidifica a la de 36-40°C.

Gracias a la propiedad del agar-agar de conferir al producto nutritivo, al enfriarse, una consistencia de gelatina sólida y de poseer una gran resistencia a la actividad fermentativa de los microbios, este producto ha tenido una gran aceptación en la práctica bacteriológica, para la preparación de medios nutritivos semilíquidos, sólidos y secos.

M. Hottinger propuso utilizar para la preparación de los medios de cultivo productos de la desintegración tríptica de las proteínas, en los cuales no existen peptonas y únicamente se encuentran polipéptidos de bajo peso molecular y aminoácidos libres. L. Martin empleó la papaína en calidad de fermento para la desintegración de las proteínas. En estos últimos tiempos se han obtenido, en estado puro, todos los aminoácidos y vitaminas indispensables, que se emplean para cultivar las bacterias.

Los medios de cultivo se dividen en tres grupos fundamentales:

I. *Medios corrientes* (*simples*), entre los que se encuentran el caldo de carne peptonado, el agar de caldo peptonado y otros.

II. *Medios especiales* (agar con suero, caldo con suero, suero coagulado, patata, agar con sangre, caldo con sangre, caldo ascítico, agar ascítico y otros).

En la práctica de laboratorio se emplean con bastante frecuencia *los medios electivos*, en los cuales crecen bien solamente determinadas especies de bacterias, mientras que otras especies crecen mal o no crecen en absoluto, y *medios de enriquecimiento*, en los cuales la especie bacteriana que interesa al investigador se desarrolla con más intensidad y más rápidamente de lo que lo hacen otras especies de bacterias presentes. Así, por ejemplo, en el medio de Endo (electivo) se suspende el crecimiento de las bacterias grampositivas. El caldo peptonado alcalino y el agar en caldo de carne peptonado alcalino, son medios de enriquecimiento para el vibrión colérico. Los medios de cultivo que contienen determinada concentración de penicilina son medios electivos para las cepas de microorganismos que son resistentes a dicho antibiótico y, al mismo tiempo, desfavorables para las especies sensibles al mismo.

III. *Medios para el diagnóstico diferencial*:

1) medios para la determinación de la capacidad proteolítica de los microorganismos (caldo de carne peptonado con gelatina).

2) Medios para determinar la fermentación de los hidratos de carbono (medios de Hiss y otros); medios para la diferenciación de

las bacterias que fermentan o no fermentan la lactosa (de Ploskirev, de Levin, de Drigalski, de Endo, etc).

3) Medios para la determinación de la capacidad hemolítica (agar-sangre).

4) Medios para determinar la capacidad reductora de los microorganismos.

5) Medios que contienen substancias que sólo pueden ser asimiladas por determinados microbios.

Además, en los trabajos de laboratorio se emplean también medios *de conservación*, que se utilizan para la primera siembra y transporte del material que se va a investigar y que impiden que sucumban los microbios patógenos, favoreciendo la inhibición del desarrollo de los saprófitos. En este grupo se comprenden la mezcla glicerinada, compuesta de 2 partes de solución de cloruro sódico al 0,85%, una parte de glicerina y una parte de solución de fosfato ácido de sodio al 15-20%; además, se emplea el conservante de glicerina con sales de litio, la solución hipertónica de cloruro de sodio y otros.

En la actualidad, muchos medios de cultivo son preparados por procedimientos industriales y se expenden en forma seca, en polvo, que son muy cómodos para el trabajo, estables y muy efectivos.

Para el cultivo de las bacterias se vienen empleando en gran escala medios libres de proteínas, en los cuales crecen bien muchas especies heterotróficas, incluso de microbios patógenos. La composición de estos medios es compleja y abarca una gran cantidad de substancias.

El cultivo en medios sintéticos, con el empleo del método de átomos marcados, permite tener la posibilidad de diferenciar con más detalle los microbios, por el carácter de su biosíntesis.

Por su consistencia, los medios de cultivo se distinguen en sólidos (agar en caldo de carne peptonado, la gelatina en caldo de carne peptonado, el suero coagulado, la patata y la albúmina de huevo coagulada); semilíquidos (agar en caldo de carne peptonado al 0,5%) y líquidos (agua peptonada, caldo de carne peptonado, caldo con azúcar y otros).

En los medios de cultivo sólidos, las bacterias forman *colonias* de distinta forma y tamaño. Estas colonias representan acúmulos, unidos entre sí por enlaces citoplasmáticos, que condicionan una determinada estructura de las agrupaciones bacterianas. Las colonias pueden ser aplanadas, convexas, en forma de cúpula y cóncavas. Pueden presentar una superficie lisa (formas S) o rugosa (formas R), rayada, granujienta y pueden tener sus bordes regulares, dentados, filamentosos o flecudos. La forma de las colonias también puede ser diversa: circular, en roseta, estrellada o arboriforme (ver figs. 34 y 35). Según su tamaño, las colonias se distinguen en grandes (con un diámetro de 4-5 mm); medias (de 2 a 4 mm); pequeñas (de 1 a 2 mm) y enanas (de menos de 1 mm).

Las colonias se diferencian también por su consistencia, densidad

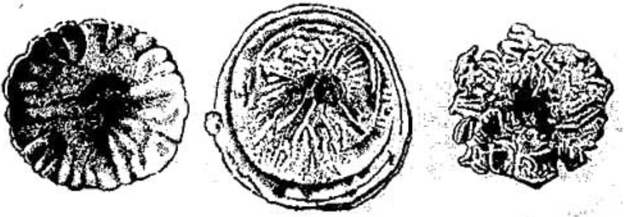


Fig. 34. Colonias de estructuras diferentes (vistas desde arriba).

y color. Las hay transparentes y opacas, incoloras y coloreadas, húmedas, secas y mucoides.

En los medios de cultivo líquidos, los microbios crecen formando un enturbiamiento difuso, películas, precipitados, que se ven a simple vista.

En el laboratorio, el cultivo de las bacterias se lleva a cabo en tubos de ensayo, en cápsulas de Petri o en matraces.

En los institutos en que se realiza la preparación industrial de vacunas y sueros, el cultivo de las bacterias aerobias se lleva a cabo por el método en profundidad (cultivos sumergidos), el cual permite utilizar más racionalmente los substratos nutritivos y obtener una mayor cantidad de masa bacteriana. Los cultivos se hacen calderas de reacción (quimóstato) de un volumen hasta de 1.000 litros (fig. 36). La aireación del medio se logra mediante la introducción de una corriente de aire a través de todo el espesor del medio. El método de aireación se utiliza también para las investigaciones de laboratorio, con el fin de lograr cultivos rápidos de las bacterias y estudiar algunos procesos de su metabolismo.

La multiplicación de los microbios es más intensa cuando se emplea el método de la renovación ininterrumpida del medio de cultivo, con corriente constante. Con este fin se coloca un matraz de reserva, lleno de medio nutritivo, desde el cual, este último va a parar al aparato de cultivo, mezclándose íntimamente con su contenido, lo que da lugar a la formación de un exceso de líquido de cultivo

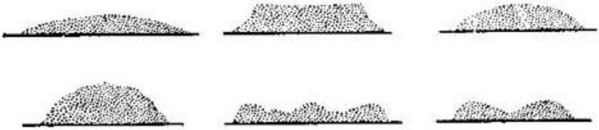


Fig. 35. Colonias de estructuras diferentes (vistas en corte transversal)

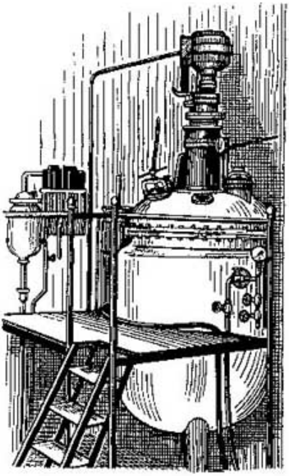


Fig. 36. Vista general de un reactor

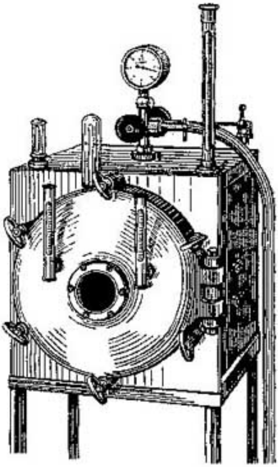


Fig. 37. Anaerostato

que, junto con las bacterias suspendidas en el mismo, sale al exterior. Cuando la velocidad de salida del cultivo, desde el recipiente cultivador, es igual a la velocidad de la multiplicación bacteriana, la cantidad de microbios en la población del aparato de cultivo permanecerá constante.

En las condiciones ordinarias de laboratorio, los anaerobios se cultivan en anaeróstatos estacionarios (fig. 37) o portátiles, en los que se puede hacer el vacío del aire hasta una presión de 1-8 mm, o en desecadores de vacío.

Cuando se trata de lograr el cultivo de los anaerobios, es necesario sembrar en el medio de cultivo una gran cantidad de material. El medio de cultivo debe tener una determinada viscosidad, lo que se logra agregando al mismo 0,2% de agar. El aire del medio de cultivo se expulsa hirviéndolo inmediatamente antes de practicar la siembra y, con el fin de impedir una nueva penetración del mismo, se cubre el líquido de cultivo con una capa de aceite de un espesor de 0,5 a 1,0 cm. La anaerobiosis se obtiene por la adsorción del oxígeno con substancias porosas (como la piedra pómez, el algodón o el carbón), por la adición de substancias reductoras (hidratos de carbono, peptona, cisteína, trozos de hígado, bazo, riñones, cerebro u otros). Después de haberse practicado la siembra, en el tubo de ensayo se vierte aceite de vaselina. El cultivo de los anaerobios se realiza, usualmente, en el medio de Kitt-Tarozzi, que consta de caldo, 0,5%

de glucosa y pequeños trozos de órganos de animales (hígado) o de carne picada. También puede practicarse en columnas de agar o en tubos especiales, llenos de agar en caldo de carne peptonado y soldados por los extremos (según el método de Vignal-Veillon).

Un procedimiento sencillo para el cultivo de anaerobios es el método de Fortner. En la mitad de una cápsula de Petri, con medio de cultivo sólido, se siembra un microbio aerobio, previamente conocido y, en la otra mitad, se siembra el material que se investiga y que contiene el presunto anaerobio. Los bordes de la cápsula de Petri se cubren con una pasta especial y, una vez hecho esto, se coloca la cápsula en el termóstato. Al comienzo tiene lugar el desarrollo de los aerobios, hasta que se agota todo el oxígeno, después de lo cual comienzan a crecer los anaerobios.

Para cultivar las espiroquetas y los protozoos patógenos, se emplean medios de cultivo especiales, que contienen proteínas nativas (suero, líquido ascítico o sangre), trocitos de órganos y tejidos frescos (riñon de conejo, tejido encefálico, tejido embrionario de pollo).

Cultivo de las rickettsias. Las rickettsias son parásitos intracelulares, que crecen en medios de cultivo artificiales que contengan trozos de tejido, que se mantienen vivos artificialmente. Estos microorganismos se desarrollan en tejidos que tiene un metabolismo disminuido.

Cultivo de las rickettsias en embriones de pollo por el método de Cox. El material que contiene rickettsias se introduce en la cavidad del saco vitelino. El huevo inoculado se coloca en el termóstato a 36-37°C durante 6-7 días.

Para obtener gran cantidad de rickettsias, se inoculan ratones blancos, por vía intranasal, con lo cual se logra la acumulación del número necesario de rickettsias en los pulmones del animal.

Cultivo de las rickettsias por el método de Weigl y Mosing. Este método consiste en la inoculación de piojos de los vestidos, con tubos capilares especiales, introduciendo en su intestino, a través del orificio anal, una suspensión de rickettsias. A. Pshenichnov y B. Raijer elaboraron un procedimiento para el cultivo de rickettsias en larvas de piojos, a las cuales alimentaban con sangre desfibrinada, a través de una membrana de piel de cadáver. J. Snyder y K. Weller han empleado la piel de pollo, en calidad de membrana epidérmica.

Los citados métodos se utilizan para la preparación de vacunas especiales contra el tifus exantemático y también la de antígenos para el diagnóstico serológico del mismo y de otras rickettsiosis.

Cultivo de los virus. Los virus no poseen la propiedad de la reproducción binaria, ni tampoco se observa en ellos la división múltiple ni la gemación. Al penetrar el virus en una célula, su ácido nucleico se libera de la proteína y de la membrana proteínica. Los componentes proteínicos del virus se forman de nuevo en el protoplasto afectado, de completo acuerdo con la información, que se lleva a cabo por el ácido nucleico del virus. De esta manera, se efectúa "el montaje" o la composición de las partes constituyentes del virus, a partir de las moléculas proteínicas que se han formado en el protoplasto.

Los virus, a diferencia de las bacterias, no se multiplican en los medios ordinarios de cultivo. Para su reproducción se emplean cultivos de tejidos, tanto no transplantables, como primariamente transplantables y transplantables. En el curso del tiempo, los métodos de cultivo de los virus han sufrido importantes modificaciones.

La introducción del cultivo de tejidos en la práctica de las investigaciones virológicas ha jugado un enorme papel y ha llevado la Virología a la vía de un rápido progreso.

La primera explantación realizada con éxito fue practicada en 1885 por W. Roux, quien mantuvo, durante varios días, las células de un embrión de pollo en una solución salina templada. En 1887, J. Arnold conservó leucocitos de rana en solución salina templada. En 1903 J. Jolly pudo observar la supervivencia y división, in vitro, de leucocitos de salamandra, en gota pendiente, durante cerca de un mes. S. Beave y J. Young describieron, en 1906, auténticos cultivos de tejidos del linfosarcoma infeccioso de los perros. En 1907 R. Harrison logró obtener la multiplicación de células de embrión de rana en coágulos de linfa, en condiciones estériles. Este mismo autor introdujo en la práctica el método de cultivo en portaobjeto. A. Carrel elaboró un procedimiento, gracias al cual se hizo posible la conservación prolongada, in vitro, de un cultivo de tejidos, capaz de multiplicarse activamente. Este investigador creó una numerosa escuela de colaboradores, que introdujeron en la práctica el método de cultivo prolongado e ininterrumpido de células, capaces de crecer y dividirse rápidamente.

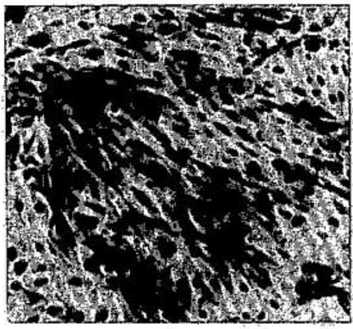
En 1928, H. y M. Maitland propusieron un método muy simple (suspensión de trocitos de tejido en medio líquido) para el cultivo de tejidos destinados a la reproducción de los virus. J. Enders y sus colaboradores demostraron que el tropismo de los virus no representa una propiedad absoluta y cultivaron, in vitro, el virus de la poliomielitis en cultivo de tejidos, en completa ausencia de células nerviosas.

La técnica del cultivo de tejidos ha progresado y se ha perfeccionado con singular rapidez, sobre todo en los últimos diez años, gracias al empleo de los métodos de microscopia electrónica y al estudio más profundo de la fisiología, bioquímica y genética de las células tisulares.

Actualmente se han obtenido cepas de cultivos de tejidos que poseen sus características propias. Los métodos para la obtención de cultivos de tejidos, su clasificación y forma de empleo, se describen más detenidamente en los manuales especiales.

En este último tiempo han sido publicados datos acerca de la posibilidad de lograr la multiplicación de los virus, incluso fuera de las células tisulares. Así, por ejemplo, se ha observado el incremento del factor infeccioso en homogenados de células destruidas, incubadas con ARN infeccioso del virus de la poliomielitis. La máxima acumulación de material infeccioso se observó a las tres horas de la inoculación, con la particularidad de que el desarrollo de la infección en el cultivo iba acompañado de una intensa síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, con incremento de la actividad de la polionucleotidofosforilasa celular. Es posible que para la reproducción de los

Fig. 38. Cultivo de tejidos HeLa



virus sea suficiente la presencia de substancia viva, sin que sea indispensable que ésta se encuentre en forma celular.

En 1962, se ha demostrado la posibilidad de sintetizar el virus de la enfermedad mosaico del tabaco en medios desprovistos de células vivas, pero constituidos por nucleótidos y sistemas energéticos, en los cuales, ya a los 30 minutos, se encontraban más de 100 millones de nuevas partículas de virus.

Durante los últimos años, se ha elaborado un método para la obtención de cultivos de tejidos de embriones humanos, de monos, de cobayos y de otros animales.

Se emplean con éxito los cultivos de tejidos CMC (corazón de mono cinomolgus), de tejido de riñón de monos y de cobayos, así como también de tejidos de amígdalas, de placenta, etc.

Se ha extendido mucho la utilización de células de tumores malignos (HeLa, Hep-2, Detroit-6, KB y otros). Los cultivos de tejidos HeLa (fig. 38) son células de tejidos de una mujer llamada Helena L, fallecida de cáncer. Estas células poseen la propiedad de crecer rápidamente en las soluciones fisiológicas correspondientes. Los cultivos HeLa se emplean en todos los laboratorios virológicos del mundo, cultivándose en los mismos adenovirus, el virus de la poliomielitis, de la encefalitis de garrapatas y otros.

En comparación con otros métodos, ofrecen grandes ventajas, para el desarrollo de los virus, su siembra en *cultivos de tejidos en una sola capa.* En estos cultivos, los virus crecen rápidamente y con relativa facilidad, se puede observar el efecto citopatogénico. Se han realizado numerosas observaciones, que demuestran la frecuencia con que los cultivos tisulares se hallan infectados con diversos representantes del género Mycoplasma, lo cual obliga a llevar a cabo un minucioso control respecto a la pureza de estos cultivos.

Para el desarrollo de las células en los cultivos de tejidos, se viene empleando con profusión el medio sintético N° 199, en cuya composición entran más de 60 ingredientes (aminoácidos, vitaminas, glucosa, purinas, pentosas, sales y otros). Este medio tiene la propiedad de mantener el crecimiento de los tejidos durante 3 a 4 semanas. Se fabrica industrialmente y se expende en forma concentrada. Antes de su empleo hay que diluirlo 10 veces en agua tridestilada, agregándole del 10 al 20% de suero sanguíneo humano o de ganado bovino.

Además de los medios sintéticos, también se emplea un medio semisintético, que contiene aminoácidos, vitaminas, solución salina y de un 5 a un 10% de suero de sangre humana.

Las células de tejidos se tratan con tripsina, a fin de liberarlas de la substancia fundamental del tejido conectivo, se lavan, después, minuciosamente, con solución tampón de fosfatos y, a continuación, se agrega al tejido el líquido nutritivo. La mezcla se distribuye en matraces de superficie plana y se colocan en el termóstato. A los 3 a 7 días comienzan a crecer las células. El cultivo en una sola capa se lava con solución buffer de fosfatos y, después, se deposita el material que contiene el virus. El cultivo se prolonga de 10 a 20 días, según la especie de virus de que se trate. El líquido del medio de cultivo con el virus, contenido en el matraz, se distribuye en tubos de ensayo y se cultiva de nuevo durante un tiempo determinado. Para comprobar el efecto citopatógeno, se observa el cultivo con lupas especiales. En caso necesario, el virus se investiga mediante reacciones serológicas y pruebas biológicas en animales.

Cultivo de los virus en embriones de pollo. Este método se emplea para el cultivo de más de 30 especies de virus y rickettsias.

El material que contiene el virus se inyecta en el embrión de pollo (fig. 39) por diferentes vías: en el amnios, en la alantoides, en el saco vitelino, intravenosamente, en el encéfalo, intraocular o intraperitonealmente.

Para demostrar la existencia de alteraciones específicas, se llevan a cabo diferentes investigaciones comparadas de los tejidos o de los líquidos de la corioalantoides. Así, por ejemplo, la corioalantoi-

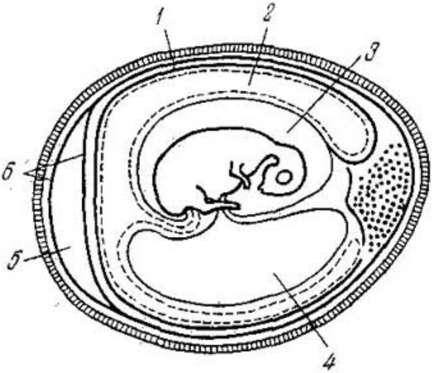
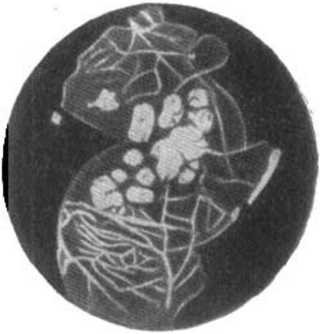


Fig. 39. Embrión de pollo:

1 — corioalantoides; 2 — cavidad (saco) alantoides; 3 — cavidad amniótica; 4 — saco vitelino; 5 — cámara aérea; 6 — membrana situada bajo la cáscara

Fig. 40. Alteraciones específicas de la corioalantoides de un embrión de pollo de 12 días, inoculado con el virus de la vacuna antivariólica



des normal, no infectada, sigue conservando su transparencia y elasticidad normales después de haber sido incubada durante 48-96 horas a 37° C. En las membranas normales no se observan alteraciones de la integridad del epitelio ectodérmico, ni acúmulos de células inflamadas.

Las reacciones no específicas y las lesiones de la corioalantoides pueden aparecer a consecuencia de la acción del tejido heterólogo, introducido junto con el material infeccioso. En ese caso se forman pápulas puntiformes ectodérmicas, transparentes, y pequeñas ulceraciones, diseminadas desordenadamente. En el mesodermo, a lo largo de los vasos sanguíneos, se producen focos opacos, pequeñas hemorragias y un edema moderado. Las alteraciones no específicas se localizan, generalmente, en la zona en que se inoculó el material infeccioso, no apareciendo focos secundarios.

Las lesiones específicas, en las membranas de 10 a 11 días, aparecen bajo la forma de enturbiamientos intensos y profusos, de edemas con numerosas ulceraciones, focos de necrosis y hemorragias (fig. 40). En las membranas de 12 a 14 días, infectadas con el virus de la viruela o de la vacuna antivariólica, con bastante frecuencia, se producen lesiones focales varioliformes. El proceso infeccioso específico activo se caracteriza por la presencia de una opacidad difusa, edema, hemorragias y engrosamientos focales o de pústulas, vesículas, úlceras, zonas de necrosis y de acumulación de exudado inflamatorio en la superficie y en el interior de las membranas y, más tarde, por la aparición de lesiones secundarias y la muerte del embrión.

Al verificarse la investigación microscópica se encuentran zonas de necrosis, trombos, lesiones capilares, estados de hiperplasia, hipertrofia, focos de proliferación celular, la presencia de inclusiones en el interior del citoplasma y de los núcleos y otras alteraciones.

La especificidad del proceso infeccioso se controla mediante la inoculación de animales de laboratorio, susceptibles al virus en cuestión, así como por medio de la profilaxis específica de la infección con ayuda de suero inmunizante, que se inyecta, junto con el material infeccioso, en la corioalantoides.

Difusión de los microorganismos en la naturaleza

Los microorganismos se hallan difundidos por todas partes en el medio que nos rodea. Se encuentran en el terreno, en el agua, en el aire, en las plantas, en los animales, en los productos alimenticios, en los objetos, en el organismo del hombre y en la superficie de su cuerpo.

Las relaciones recíprocas que existen entre los microorganismos y el medio en que habitan, han recibido la denominación de *Ecología* (del griego oikos-vivienda y logos-concepto, tratado). Estas relaciones mutuas tienen un carácter de adaptación. Los microorganismos poseen una gran capacidad para adaptarse a determinadas condiciones del medio.

MICROFLORA DEL TERRENO

La doctrina del terreno fue enunciada por V. Dokuchaev, P. Kostychev, S. Vinogradski, V. Williams y otros. La fertilidad del terreno depende, no sólo de la presencia de substancias inorgánicas y orgánicas, sino también de la de diversas especies de microorganismos, que condicionan la composición cualitativa del terreno. En el terreno existen substancias nutritivas y humedad, debido a lo cual, la cantidad de microbios que existen en un gramo de terreno llega a cifras elevadísimas: de 200 millones en los terrenos arcillosos, hasta 5.000 millones en las tierras negras. En un gramo de tierra de cultivo existen de 1 a 10 millares de millones de bacterias.

La microflora del terreno consta de algas, bacterias de la nitrificación, fijadoras del nitrógeno, desnitrificantes, desintegrantes de la celulosa, sulfobacterias, bacterias productoras de pigmentos, hongos, protozoos y otros.

El grado de contaminación del terreno con microbios depende del carácter del mismo y de su composición química (tabla 6).

La mayor cantidad de microorganismos (1.000.000 por cm^3), se encuentra en la capa superior del terreno, a la profundidad de 5 a 15 cm. En las capas más profundas (1,5 a 5 m) se encuentran únicamente algunos microbios aislados, aunque también se les ha descu-

Tabla 6

Cantidad total de microbios existentes en distintos terrenos, determinada con el método de recuento directo

Clase de terreno	N° de microbios en un gramo	N° de esporas en un gramo
Podsol arcilloso	801.800.000	4.000
Forestal	1.219.000.000	12.000
Tierras negras	4.771.000.000	100.000—180.000
Arenoso	2.854.000.000	200.000—400.000
Tierras claras	2.661.100.000	700.000
Arenas movedizas	904.000.000	600.000—1.200.000
Tierras grises	896.000.000	750.000—1.500.000

bierto a la profundidad de 17,5 m. Se han encontrado también microorganismos en el carbón de piedra, en el petróleo bruto y en el agua de pozos artesianos.

Se ha demostrado que en la capa cultivada de terreno puede haber hasta 5-6 toneladas de masa microbiana por cada hectárea de tierra.

La cantidad de microorganismos diseminados en el terreno, se encuentra en íntima dependencia con el grado de contaminación del mismo con masas fecales y orina, así como también del carácter de laboreo y de los abonos empleados. En un terreno cultivado, por ejemplo, se encuentran 2,5 veces más de microbios que en los terrenos de bosque.

Las esporas de los microbios saprófitos (B. cereus, B. megaterium y otros) se conservan durante largo tiempo en el terreno.

Las bacterias patógenas, que no forman esporas, se mantienen poco tiempo en el terreno (de algunos días hasta varios meses), debido a la insuficiencia de las substancias nutritivas que les son indispensables, y también a consecuencia de la acción perniciosa de la luz, la desecación y la presencia de microorganismos antagonistas y de fagos (tabla 7).

El terreno es, de ordinario, un medio poco favorable para la existencia de la mayoría de las especies patógenas de bacterias, rickettsias, virus, hongos y protozoos. Sin embargo, el terreno, como factor de transmisión de diversos agentes etiológicos de enfermedades infecciosas, constituye un substrato muy complejo. Así, por ejemplo, los bacilos de la pústula maligna, al llegar al terreno, se transforman en esporas, que pueden conservarse en el mismo durante muchos años. En condiciones favorables (en terrenos pardos y negros) pueden realizar un ciclo completo de desarrollo: durante el período estival las esporas germinan y se transforman en formas vegetativas que vuelven a repetir el ciclo.

Como se sabe, en el terreno se conservan durante mucho tiempo las esporas del clostridio tetánico, del de la infección gaseosa anaero-

Tabla 7

Duración de la subsistencia de las bacterias patógenas en el terreno

Especie bacteriana	Término medio en semanas	Término máximo (en meses)
Salmonellas del tifus abdominal	2—3	12
Shigellas	1,5—5	9
Vibrión colérico	1—2	4
Micobacterias tuberculosas	13	7
Brucellas	0,5—3	2
Pasteurella de la peste	0,5	1
Agente de la tularemia	1,5	2,5

bia, del botulismo y de otros muchos microorganismos del terreno. El terreno sirve de lugar de vivienda a diferentes animales (roedores), en los cuales parasitan los transmisores del agente causante de la peste, la tularemia, los virus de la fiebre papataci, de las fiebres hemorrágicas, de las encefalitis, de la leishmaniosis rural, etc. En el terreno se realizan determinados ciclos de los quistes de protozoos intestinales (amibas, balantidium y otros). Un papel muy importante desempeña el terreno en la transmisión de invasiones helmínticas (ascárides, tricocéfalos, anquilostomas y otros). En el terreno viven ciertos hongos que, al penetrar en el organismo producen fusariotoxicosis, ergotismo, aspergilosis, peniciliosis, mucormicosis y otras.

Teniendo en cuenta el definido papel epidemiológico que desempeña el terreno en la propagación de algunas enfermedades infecciosas del hombre y de los animales, en la práctica sanitaria antiepidémica se lleva a cabo una serie de medidas encaminadas a proteger el terreno de la contaminación e infección con especies patógenas de microorganismos.

S. Vinogradski, V. Omelianski, N. Jolodny y otros elaboraron métodos para la investigación de los microorganismos del terreno, aplicando en la agricultura los datos obtenidos.

Un índice valioso del estado sanitario del terreno es la presencia en el mismo de la E. coli y de bacterias próximas a ella, así como también la de enterococos y Clostridium perfringens, ya que ello demuestra la contaminación con heces no recientes.

MICROFLORA DEL AGUA

Entre los microorganismos aerobios específicos del agua se encuentran el Pseudomonas fluorescens, el Micrococcus candidus, el Micrococcus agilis y otros. Es muy raro que se encuentren en el agua bacterias anaerobias.

La microflora del agua de los ríos está condicionada por el grado de contaminación de esta última y la calidad de la depuración de las aguas residuales, que se vierten en el lecho del río. Así, por ejemplo, en 1 ml de agua del río Spree se encontraron, por el método de las siembras, 50.000.000 de microbios (cerca de 2,5 millones en una gota de agua); en el agua potable de las conducciones, se han encontrado, por el mismo método, de 2 a 50 microorganismos por ml de agua, pero por el método del recuento directo en los filtros se han aislado muchos más.

También se hallan muy difundidos los microorganismos en el agua de los mares y océanos, habiéndoseles encontrado a diferentes profundidades (de 3.700 a 9.000 m.). En el Océano Pacífico se han aislado microorganismos insólitos (filiformes, formando racimos), con engrosamientos terminales formados por cuerpos esféricos, suponiéndose que se trata de las formas más antiguas que han existido en nuestro planeta.

El grado de contaminación de las aguas por organismos, se ha convenido en llamarlo **saprobismo**, entendiéndose con ello el conjunto de seres vivos que habitan en las aguas que contienen grandes acúmulos de residuos vegetales o animales.

El agua se divide en tres zonas: la zona *polisapróbica* es la que se encuentra intensamente contaminada, es pobre en oxígeno y rica en combinaciones orgánicas. En ella la cifra de bacterias por mililitro alcanza a 1.000.000 y aún más, predominando la E. coli y las bacterias anaerobias, que producen los procesos de putrefacción y de fermentación. En la zona *mesosapróbica* (zona de moderada contaminación), tiene lugar la mineralización de las substancias orgánicas, con oxidación intensa y una marcada nitrificación. La cifra de bacterias que se encuentran en un ml de agua es de cientos de millares, hallándose disminuida la proporción de la E. coli. La zona *oligosapróbica* tiene las características del agua limpia, contiene una cantidad poco importante de microorganismos, encontrándose en un mililitro desde algunas decenas hasta algunos centenares. En esta zona no existe la E. coli.

En los depósitos de agua, en dependencia del grado de contaminación, pueden contenerse y mantenerse durante un tiempo determinado bacterias patógenas viables.

Así, por ejemplo, en el agua potable de conducción, en la de río y en la de pozo, las salmonellas del tifus abdominal pueden permanecer desde 2 días hasta 3 meses, las shigellas, de 5 a 9 días y las leptospiras, de 7 a 150 días. El vibrión colérico sobrevive en el agua hasta algunos meses y el agente de la tularemia, desde algunos días hasta 3 meses.

El agua potable de las conducciones se considera buena, si la cifra total de microorganismos contenidos en 1 ml es inferior a 100; si se encuentran de 100 a 150, debe considerársela como dudosamente buena para la bebida, mientras que si llega o sobrepasa el número de

500 microorganismos por ml debe considerársela como contaminada. En el agua de los pozos y de los embalses abiertos, la cifra de microorganismos no debe sobrepasar de 1.000 por mililitro. Aparte de esto, la calidad del agua se estima por la presencia en ella de la E. coli y sus variedades.

El grado de contaminación del agua con materias fecales se establece por el título de E. coli o índice coli. Se denomina *título coli* la mínima cantidad de agua, en ml, en que se descubre aunque sólo sea una bacteria coli. El *índice coli* determina el número de esas bacterias que se encuentra en un litro de agua. El agua potable de las conducciones se considera buena, si presenta un título coli entre 300 y 500 o un índice coli entre 2 y 3. El agua de los pozos de minas debe poseer un título coli no inferior a 100.

Como quiera que los enterococos son habitantes permanentes sólo del intestino del hombre y de los animales de sangre caliente, poseyendo una elevada resistencia contra las oscilaciones térmicas y otros factores del medio circundante, su recuento se lleva a cabo al mismo tiempo que se determina el título y el índice coli, con el fin de establecer el grado de contaminación fecal del agua, de las aguas residuales, del terreno y de otros objetos. En la actualidad, se están elaborando patrones para los índices de enterococos.

El agua representa un factor muy importante para la transmisión de las enfermedades infecciosas (tifus abdominal, paratifus, cólera, disentería, leptospirosis y otras).

Teniendo en cuenta el señalado papel sanitario-epidemiológico que desempeña el agua en la génesis del grupo de las enfermedades intestinales, ha surgido la necesidad de elaborar métodos rápidos de investigación (indicación) de las bacterias coli y de otros microorganismos patógenos en el agua.

Entre esos métodos se encuentra el de la microscopia luminiscente para determinar en el agua la presencia de microbios patógenos y el aumento del título del fago. Al agregar fagos específicos al líquido en que existen microorganismos homólogos, al cabo de 5 a 10 horas puede ya demostrarse un importante aumento del número de corpúsculos de fago.

Con el fin de estudiar de manera más completa y profunda la microflora del terreno y del agua, se emplea el llamado *método de microscopia capilar*, que consiste en colocar, en el terreno o en los depósitos de agua, capilares muy finos, cuyo contenido se investiga después bacteriológicamente. Este método permite descubrir especies de microorganismos que no crecen en los medios usuales de cultivo y que, durante muchos años, han sido ignorados por los microbiólogos.

MICROFLORA DEL AIRE

La composición de los microbios del aire es sumamente variada, la cual depende de muchas causas: del grado de contaminación del aire con suspensiones minerales u orgánicas, de la temperatura, de las precipitaciones atmosféricas, de la localidad, de la humedad y de otros factores. Cuanto más polvo, humo u hollín haya en el aire, tanto más microbios se encontrarán en el mismo. Cada partícula de humo o de hollín tiene la propiedad de adsorber en su superficie gran cantidad de microbios. En la superficie de las montañas y de los mares árticos, cubiertos de nieve, en los océanos y en la propia nieve, se encuentran muy raramente microbios.

La microflora del aire consta de las especies microbianas más diversas, que llegan a él a partir del terreno, de las plantas y de los organismos animales. En el aire se encuentran con frecuencia bacterias saprofíticas pigmentarias (micrococos y diferentes sarcinas), esporógenas (B. subtilis, B. cereus y B. megaterium), actinomicetos, mohos, levaduras y otros.

La cantidad de microbios que existen en el aire varía entre grandes límites: desde algunos ejemplares hasta muchas decenas de millar por metro cúbico.

En el aire del Artico, por ejemplo, se encuentran de 2 a 3 microorganismos por cada 20 m^3, mientras que en el de las ciudades en que hay muchas fábricas puede contenerse una cifra enorme de microbios por ml de aire. En los bosques, sobre todo on los de coníferas, existen muy pocos microbios, debido a la acción nociva que sobre ellos ejercen las substancias volátiles de las plantas, llamadas fitoncidas, que poseen propiedades bactericidas.

Según las investigaciones de E. Mishustin, en Moscú, a la altura de 500 metros, se han encontrado de 1.100 a 2.700 microorganismos por m^3, mientras que a la altura de 2.000, sólo se encuentran de 500 a 700. Se han encontrado microorganismos hasta la altura de 20 kilómetros (esporógenos y mohos). En cada gramo de polvo existe hasta 1 millón de bacterias. Alrededor de las personas y de los animales enfermos, de artrópodos e insectos infectados, pueden encontrarse en el aire incluso especies patógenas de microorganismos (cocos piógenos, micobacterias tuberculosas, bacilos de la pústula maligna, bacterias de la tularemia, rickettsias productoras de la fiebre Q y otros).

En la actualidad, como índices sanitarios del aire de los locales cerrados, se consideran los organismos del grupo del estreptococo viridans y como índice de peligro epidémico directo, el estreptococo hemolítico y los estafilococos patógenos.

La composición y la cantidad de la microflora del aire varía según la época del año. Considerando como 1 el número de microorganismos que se encuentran en invierno, en la primavera será 1,7, en verano 2 y, en otoño, 1,2.

La cifra total de microorganismos que deberá haber en un quirófano antes de la operación, no debe sobrepasar de 500 por metro cúbico de aire y, después de la misma, de 1.000, pero estafilococos y estreptococos patógenos no deben descubrirse en 250 litros de aire. En las salas de operaciones de las casas de maternidad, la cantidad de colonias de saprófitos que se aíslen del aire antes de comenzar a trabajar y que crezcan en agar de caldo peptonado, al depositarse en una cápsula de Petri durante 30 minutos, no debe ser superior a 20.

En un gramo de polvo de las salas de un hospital se pueden revelar hasta 200.000 estreptococos piógenos (hemolíticos).

La cifra de microorganismos, que se aíslan en los locales de vivienda y de trabajo, está en íntima relación con el régimen sanitario-higiénico que exista en el local correspondiente. Cuando hay acumulación de personas, la ventilación es defectuosa, la iluminación del local mala o se practica incorrectamente la limpieza del mismo, la cantidad de microbios en el aire aumenta. Cuando se barre en seco, se friegan de tarde en tarde los suelos, empleando trapos y cepillos sucios, que se secan en la propia habitación, se crean condiciones favorables para la acumulación de microorganismos en el aire.

Con el aire pueden transmitirse, junto con gotitas de moco y esputo, lanzadas al toser, al estornudar y al hablar, los agentes etiológicos de la gripe, del sarampión, de la escarlatina, de la difteria, de la tos ferina, de las anginas, de los catarros agudos de las vías respiratorias, de la tuberculosis, de la viruela, de la forma pulmonar de peste y de otras enfermedades.

Los microorganismos se pueden difundir con las corrientes de aire, con el polvo y con las gotas aéreas. K. Flügge, P. Laschenkov y otros, demostraron que una persona enferma, al estornudar, al toser y al hablar, puede expulsar, junto con las gotitas de moco o esputos, bacterias patógenas que, en el medio circundante, llegan a una distancia de 1 a 1,5 metros o más. Los microorganismos que existen en el aire pueden encontrarse en tres fases de aerosol bacteriano: en gotas, en el núcleo de las gotas y en el polvo. Se entiende por aerosol, el sistema físico, constituido por partículas diminutas, sólidas o líquidas, suspendidas en un medio gaseoso.

Una persona inspira, por término medio, de 12.000 a 14.000 litros de aire diarios, con la particularidad de que el 99,8% de los microorganismos contenidos en ese aire quedan retenidos en las vías respiratorias. El aerosol bacteriano que se forma de manera natural en el espacio nasofaríngeo, se expulsa al aire al estornudar o al toser, en una cantidad de hasta 60.000 gotas de diferentes dimensiones, de las cuales el 60%, aproximadamente, son grandes (100 milimicras), el 30% de tamaño medio (50 milimicras) y el 10%, pequeñas (5 milimicras).

La mayor cantidad de bacterias se expulsan con el estornudo, en menor número con la tos y, aún menos, al hablar. Con cada estornudo el hombre expulsa de 10.000 a 1.000.000 de gotas. Con cada golpe de tos se lanzan al medio circundante de 10 a 1.000 gotas, que contienen bacterias y, al pronunciar de 10 a 20 palabras, se expulsan hasta 80. El carácter del aerosol bacteriano depende de la viscosidad de la secreción eliminada de las vías respiratorias. La secreción líquida se divide en gotitas pequeñas con más facilidad que la secreción viscosa. Alrededor del enfermo que expulsa bacterias se crea el aerosol más concentrado, consistente en gotas con bacterias, cuyas dimensiones son entre 1 y 2.000 micras. La masa fundamental está constituida por gotas de 2 a 100 micras. Las gotas grandes (de un tamaño entre 100 y 2.000 micras), se lanzan a una distancia hasta de 2-3 metros y aún más, sedimentándose rápidamente. Las gotas pequeñas del aerosol bacteriano (1-10 micras), pueden permanecer suspensas en el aire durante mucho tiempo (de horas, hasta días).

El aire es un medio desfavorable para los microorganismos. La falta de substancias nutritivas, de humedad, de una temperatura óptima y la acción de los rayos solares, unidos a la desecación, no son apropiados para la conservación de los microbios, debido a lo cual, la mayor parte de ellos, sucumbe. No obstante, incluso la permanencia relativamente breve de los microorganismos en el aire suele ser suficiente para condicionar la transmisión de las bacterias y virus patógenos de los enfermos a las personas sanas y provocar grandes epidemias de tales enfermedades como la gripe.

Con fines profilácticos se emplean diferentes métodos para la protección de las personas contra la infección a través del aire y del polvo. Para ello se queman o desinfectan los esputos de los enfermos tuberculosos, se ventilan con frecuencia los locales, se practica su limpieza por medios húmedos, se riegan las calles, se construyen sumideros e instalaciones absorbentes, se emplean caretas para ejecutar los trabajos de selección de las lanas, de los trapos, etc. El aire de los quirófanos, de los box, de las salas de hospital y de los laboratorios bacteriológicos, se desinfecta mediante el empleo de las radiaciones ultravioladas (lámparas de cuarzomercurio, lámparas de luz ultraviolada, etc.).

La investigación bacteriológica del aire se realiza con objeto de determinar cualitativa y cuantitativamente la composición de la microflora que contiene el mismo, lo que se consigue con el empleo de procedimientos simples y complicados.

Para llevar a cabo con mayor exactitud la investigación de los microorganismos del aire se emplean aparatos especiales: el captador de microbios de Rechmenski, el aparato de Krotov (ver fig. 41) y otros.

En la actualidad se elaboran métodos rápidos para el descubrimiento (indicación) de los microbios en el medio exterior, los cuales permiten determinar con prontitud la presencia de microorganismos en el terreno, en el agua y en el aire.

MICROFLORA NORMAL DEL ORGANISMO HUMANO

La microflora del hombre es el resultado de la adaptación recíproca del micro y el macroorganismo en el proceso de la evolución. La mayor parte de las bacterias de la microflora normal, permanen-

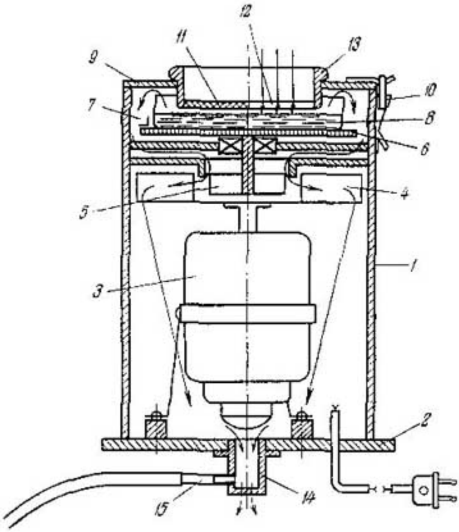


Fig. 41. Aparato de Krotov:

1 — cuerpo cilíndrico; 2 — base del cuerpo; 3 — electromotor; 4 — ventilador central; 5 — hélice de 8 palas; 6 — disco; 7 — resortes; 8 — cápsula de Petri; 9 — tapa del aparato; 10 — cerraduras; 11 — discos de plexiglás; 12 — rendija en forma de cuña; 13 — anillo partido; 14 — tubo de empalme con diafragma; 15 — tubo de desagüe.

te, del organismo humano, se ha adaptado a vivir en determinadas partes del mismo. Además de esto, existen microorganismos que representan una microflora inconstante (casual).

Con el progreso de la Virología y el perfeccionamiento de la técnica virológica se han ampliado nuestros conceptos acerca de la microflora humana. Se ha demostrado que no sólo las cavidades abiertas, sino también los tejidos del organismo humano están habitados por multitud de virus que se eliminan al medio exterior con la leche, la saliva, los esputos, el sudor, la orina y los excrementos.

Microflora de la piel. En la superficie de la piel habitan estafilococos, estreptococos, hongos, mohos y levaduras, difteroides y, también, algunas bacterias patógenas y condicionalmente patógenas. Su nutrición está asegurada por las secreciones de las glándulas grasas y sebáceas, por las células muertas y los productos de desintegración.

P. Remlinger demostró que la cantidad total de microorganismos que existen en la piel de una persona oscila entre 85.000.000 y 1. 212.000.000.000.

El cuerpo humano, al ponerse en contacto con el terreno, sus vestidos y su piel se contaminan con esporas de diferentes especies microbianas (clostridios tetánicos y de la infección gaseosa anaerobia y otros).

Con mayor frecuencia se infectan las partes descubiertas del cuerpo, sobre todo, las manos. En su superficie se encuentran bacterias de tipo coli, estafilococos, estreptococos, enterococos, mohos, levaduras y hongos imperfectos, así como esporas de bacilos aerobios y anaerobios.

Las transgresiones del régimen sanitario-higiénico, de las condiciones normales de trabajo y del género de vida de los individuos, son, con frecuencia, la causa de piodermias, de lesiones micóticas de la piel y de infecciones gastrointestinales.

Microflora de la cavidad bucal. En la cavidad bucal (ver fig. 117,*2*) se cuentan más de 100 especies diferentes de microbios, entre los cuales hay habitantes naturales (bacilo acidófilo, Treponema microdentium, diplococos, estreptococos, micrococos, Entamoeba gingivalis y otros). Además, en la cavidad bucal se encuentran microbios ajenos o extraños, que han llegado hasta la misma desde el medio exterior, junto con los alimentos, el agua y el aire.

En las mucosas de la cavidad bucal existen microbios patógenos y condicionalmente patógenos (estafilococos, estreptococos, neumococos, corinebacterias diftéricas, difteroides, borrelias, bacterias fusiformes) y protozoos (amibas y tricomonas).

La cavidad bucal representa un medio favorable para muchos microorganismos: temperatura óptima, suficiente cantidad de substancias nutritivas y una reacción débilmente alcalina.

La mayor cantidad de microbios se puede revelar en la base de los dientes y en los espacios interdentarios. En las amígdalas existen estreptococos y diplococos. También habitan muchos microorganismos en otros lugares de la cavidad bucal, poco accesibles para su limpieza por la saliva y la acción de la lisozima (substancia antibacteriana que contiene la saliva, la lágrima y los esputos). La presencia de dientes careados condiciona el incremento de la microflora de la cavidad bucal, la aparición de procesos pútridos y de un olor desagradable.

Microflora del tracto gastro intestinal. Cuando el estómago funciona normalmente, en su contenido apenas se encuentran bacterias, ya que las propiedades bactericidas del jugo gástrico son muy acusadas.

El jugo gástrico se considera como una barrera de defensa segura contra la penetración de microbios patógenos y condicionalmente patógenos en el intestino. Sin embargo, el grado de acidez del jugo gástrico no es siempre constante, sino que varía, de acuerdo con el carácter de la alimentación y la cantidad de agua ingerida. Desde la cavidad bucal, junto con los alimentos, penetran en el estómago bacterias acidolácticas, Sarcina ventriculi, B. subtilis, levaduras y otras. En algunos casos, también pueden penetrar hasta el estómago y, ulteriormente, en el intestino, bacterias disentéricas, Salmonellas del tifus abdominal y paratíficas y otras bacterias de tipo patógeno.

En el duodeno se pueden encontrar , con relativa rareza, enterecocos, hongos y otros microorganismos. En el intestino delgado también existen relativamente pocos microorganismos, con mayor frecuencia enterococos.

El intestino grueso contiene cantidades muy elevadas de microorganismos. Cerca de 1/3 del peso seco de las masas fecales de algunas especies de animales está constituido por microbios. Una persona adulta, durante las 24 horas, elimina, junto con los excrementos, cerca de 17 trillones de microorganismos.

La microflora intestinal sufre variaciones esenciales, en relación con la edad de los individuos. El tracto intestinal del recién nacido está estéril en las primeras horas de la vida. A partir de los primeros días, el intestino se va poblando con microflora casual, procedente del medio circundante, particularmente cuando el niño es amamantado al pecho. Ulteriormente, en el intestino de los recién nacidos se va implantando una flora bacteriana específica, constituida por bacterias acidolácticas (bacterias bífidas y bacilo acidófilo), que persiste durante todo el primer año y que posee cualidades antagonistas, respecto de muchos microorganismos capaces de producir perturbaciones intestinales en los lectantes. No obstante, ya al tercero o quinto día de vida, en el intestino de los niños de pecho, se pueden encontrar E. coli y enterococos, cuyo número crece bruscamente, al pasar a una alimentación mixta. Al suspenderse la lactancia con leche materna e irse introduciendo en la alimentación del niño los productos corrientes, la microflora de su intestino es sustituida, por completo, por otra semejante a la de las personas adultas (E. coli, Clostridium perfringens, Clostridium sporogenes, Streptococcus faecalis, Proteus vulgaris y otros).

En la actualidad se ha demostrado, que un habitante constante del intestino humano -el Clostridium perfringens- posee la propiedad de producir fermentos digestivos. La E. coli y otras especies de microorganismos de la flora intestinal producen las vitaminas (B_1, B_2, B_{12} y K), que son indispensables al organismo humano. Los microbios antagonistas (la bacteria acidófila, el bacilo búlgaro y otros), son muy útiles para el organismo, porque impiden el desarrollo de bacterias patógenas, que pueden llegar hasta el intestino, junto con los alimentos y el agua contaminados.

En el intestino humano, junto a otras cepas no patógenas de E. coli, se han encontrado serotipos de esta misma especie que son susceptibles de provocar, sobre todo en los niños, graves enfermedades del tipo de colienteritis.

Los llamados *bacteroides*, que son anaerobios que no forman esporas, habitan, fundamentalmente, en la porción inferior del intestino grueso humano. Se les ha encontrado en casos de apendicitis aguda, infecciones puerperales, abscesos pulmonares, septicemias de diferente etiología, complicaciones postoperatorias después de intervenciones en la cavidad abdominal, procesos inflamatorios del tracto gastrointestinal, de las vías respiratorias y de la piel.

I. Mechnikov consideraba que algunas especies de bacterias intestinales son nocivas para el hombre, porque dan lugar a intoxicaciones crónicas, y propuso un método para luchar con la microflora perjudicial, consistente en introducir en el intestino bacterias ácido-lácticas (B. bulgaricus), que poseen propiedades antagonistas. Además, I. Mechnikov recomendó seguir un régimen alimenticio, compuesto, predominantemente, de verduras y frutas, rico en azúcares, considerando conveniente la adopción de un régimen de vida basado en la *ortobiosis* (trabajo normal, reposo sano, régimen higiénico y profilaxis de las enfermedades).

En el intestino habita gran número de enterovirus, los cuales pueden mantenerse en las personas sin provocar enfermedad alguna, pero que, en condiciones desfavorables pueden, en asociación con otras especies de bacterias, condicionar la aparición de enfermedades muy diversas por su curso clínico.

Microflora de las vías respiratorias. Junto con el aire, el hombre inspira gran cantidad de partículas de polvo y, adsorbidos por éste, muchos microorganismos. Experimentalmente se ha demostrado que la cantidad de microbios que existen en el aire inspirado es de 200 a 500 veces superior a la que se encuentra en el espirado. La mayoría de los microorganismos que se inspiran quedan retenidos en las fosas nasales y sólo una pequeña parte de ellos llega hasta los bronquios. Las ramificaciones terminales de los bronquios y los alvéolos pulmonares, generalmente, suelen estar estériles. En las vías respiratorias superiores (nasofaringe y boca) se encuentran algunas especies, relativamente constantes, de microorganismos (estafilococos blancos, estreptococos, neumococos, difteroides, Gaffkya tetragena y otros).

Al debilitarse las fuerzas defensivas del organismo, a consecuencia de enfriamiento, agotamiento, insuficiencia de vitaminas o traumatismos, los habitantes permanentes de las vías respiratorias se vuelven capaces de provocar diferentes enfermedades (catarros agudos de las vías respiratorias, anginas, neumonías, bronquitis y otras).

En las fosas nasales existe un número reducido de microbios. La mucosa nasal produce mucina y lisozima que poseen propiedades bactericidas. Sin embargo, las fosas nasales tienen una flora relativamente constante (micrococo hemolítico o "nasal", difteroides, estafilococos no hemolíticos, estafilococos hemolíticos, neumococos, diplococos gramnegativos saprófitos, bacterias gramnegativas encapsuladas, bacterias hemoglobinófilas de la influenza, proteus y otros). En un gramo de moco nasal L. Perets encontró cerca de 1.800 microbios. Además de la microflora bacteriana, en las vías respiratorias pueden conservarse, durante prolongado tiempo, sin provocar procesos patológicos, muchos virus, particularmente adenovirus. Es posible que algunos virus sólo sean condicionalmente patógenos y, más que posible, que sean saprófitos.

Microflora de la vagina. En los dos primeros días que siguen a su nacimiento, la vagina de las niñas está estéril, aunque, en ocasiones, puede contener una cantidad poco numerosa de bacterias y cocos grampositivos. A partir del 2° al 5° día, se establece la microflora a base de cocos, que persiste hasta el momento de la madurez sexual, cuando esa flora es sustituida por las bacterias acidolácticas de Döderlein.

Durante el período del ciclo menstrual, el contenido de la vagina se hace alcalino, lo que favorece la aparición de una microflora constituida por cocos. Durante el período de la vida sexual, la microflora de la vagina experimenta variaciones, apareciendo nuevos microorganismos llevados del exterior.

Modificaciones profundas se operan en la microflora vaginal en los casos de afecciones ginecológicas (endometritis, metritis, inflamaciones de los ovarios y otras) y después de los abortos.

El contenido vaginal de la mujer sana tiene una concentración relativamente elevada de azúcar y glicógeno y una pequeña cantidad de fermento diastásico y proteínas; su pH es de 4,7, en presencia del cual, aparte de las bacterias acidolácticas de Döderlein, no pueden desarrollarse otros microorganismos.

Como se ha demostrado, el medio ácido de la vagina depende de la presencia de glicógeno, que bajo la acción de las bacterias vaginales, se transforma en mono y disacáridos y, finalmente, en ácido láctico. La cantidad de glicógeno depende de la función de los ovarios y del estado de todo el organismo.

Las bacterias de la vagina poseen propiedades antagonistas. Por este motivo se debe cuidar la microflora normal y no someterla a la acción perniciosa de medicamentos (antibióticos, sulfamidas, rivanol, osarsol, permanganato potásico y otros), respecto de los cuales, las bacterias de Döderlein son más sensibles que otros microorganismos, contra los cuales se emplean esos preparados.

Microflora de las vías urinarias. En los varones, en la parte anterior de la uretra, habitan estafilococos blancos, difteroides y bacterias gramnegativas no patógenas. En las partes externas de los órganos genitales, así como en la orina, tanto en la mujer como en el hombre, se encuentra el Mycobacterium smegmatis y micoplasmas.

La uretra femenina es generalmente estéril. En ciertos casos se puede encontrar en la misma un número reducido de cocos no patógenos.

Microflora de las mucosas oculares. Entre las bacterias de las mucosas oculares se encuentra el estafilococo blanco, el Corynebacterium xerosis, micoplasmas y otras bacterias. Cuando el organismo se debilita, se perturba la vista o existe avitaminosis, los habitantes corrientes de la mucosa del ojo pueden transformarse en relativamente patógenos y provocar diversas enfermedades de la misma: conjuntivitis, blefaritis y otros procesos supurados.

La microflora normal no es constante, sino que experimenta variaciones en la composición de sus especies, en relación con la edad, la nutrición y el estado del macroorganismo. Sobre todo experimenta profundas modificaciones, durante diversas enfermedades, la microflora del organismo humano.

La alteración de la composición de las especies bacterianas de la microflora normal, bajo la influencia de enfermedades infecciosas y somáticas, así como a consecuencia del empleo prolongado e irracional de antibióticos, conduce al estado de *disbacteriosis*, que se caracteriza por la perturbación de la asimilación de los productos de la digestión, modificaciones de los procesos fermentativos y la descomposición de las secreciones fisiológicas ya preparadas. Las desviaciones territoriales de la microflora condicionan toda una serie de complicaciones: dispepsia intestinal, toxiciinfecciones, procesos supurados, catarros de las vías respiratorias, neumonías, candidosis y otras.

Gnotobiología. En la actualidad se desarrolla una nueva rama de la biología, la llamada **Gnotobiología**, que estudia la vida de los seres superiores (macroorganismos) en condiciones estériles, es decir, en ausencia de todo microorganismo. Se han obtenido polluelos amicrobianos, así como ratas, ratones, cobayos, cerditos y otros mamíferos en condiciones de absoluta esterilidad.

Los gnotobiotos o animales sin microbios, se clasifican en varios grupos: monobiotos (animales que carecen en absoluto de microbios), dibiotos (animales que contienen en su organismo algunas especies de microorganismos) y polibiotos (animales no estériles).

Los gnotobiotos han llamado la atención de los investigadores, debido a la necesidad de estudiar más concienzudamente la microflora normal y su importancia en la génesis de los procesos de patología infecciosa e inmunidad.

La Gnotobiología permite estudiar más detalladamente el papel de la microflora normal en los procesos de síntesis de las vitaminas, de los aminoácidos, de la elaboración de la inmunidad congénita y adquirida y de las relaciones mutuas que existen entre las bacterias y los virus. Se da una gran importancia a la Gnotobiología en el estudio del cosmos, de las condiciones de la vida en los vuelos del hombre y de los animales.

Papel de los microorganismos en la circulación de las materias

Las substancias químicas, que entran en la composición de los organismos animales y vegetales, realizan una circulación permanente, que tiene una extraordinaria importancia. La transformación de los elementos químicos, biológicamente fundamentales, se lleva a cabo en la superficie terrestre, merced a la actividad bioquímica de los microorganismos.

En los procesos de combustión, respiración y fermentación, se oxidan anualmente cerca de 450.000 millones de toneladas de substancias orgánicas (con fijación de oxígeno) y, otro tanto se reduce en los procesos de fotosíntesis (con fijación de CO_2 y liberación de O_2).

CIRCULACION DEL NITROGENO

El estudio de las cuestiones referentes a la circulación del nitrógeno ha sido una de las más grandes realizaciones logradas por la Microbiología en estos últimos 75 años. Sobre todo tuvieron un gran valor las aportaciones hechas por la ciencia rusa (S. Vinogradski, V. Omelianski, D. Prianishnikov y otros) en este dominio.

El nitrógeno constituye el 78,11% en volumen o el 75.50 en peso de toda la atmósfera. Sobre cada metro cuadrado de la superficie existe una capa de aire que contiene hasta 8 toneladas de nitrógeno.

El nitrógeno gaseoso libre no se asimila por las plantas verdes, ni por el hombre ni los animales. El nitrógeno combinado tampoco es siempre apropiado para la nutrición de las plantas, antes de su previa transformación en sales de ácido nitroso o nítrico.

La putrefacción de las proteínas es un proceso de desintegración de las mismas hasta el estado de aminoácidos, que al desaminarse, se convierten en fenol, cresol, indol, escatol, ácidos grasos volátiles, metil y etilmercaptanos, ácido sulfhídrico, amoníaco y otras substancias. Este proceso se realiza gracias a la actividad fermentativa de diversas especies de bacterias aerobias (Proteus vulgaris, B. cereus, Pseudomonas fluorescens, B. subtilis y mohos) y anaerobias (Clostridium sporogenes y otras) y se verifica por etapas, en cooperación con muchas especies de microorganismos.

La limpieza de la superficie terrestre de los cadáveres de plantas y animales tiene lugar bajo la acción de los microbios de la putrefacción, los cuales mineralizan las substancias orgánicas hasta transformarlas en sencillas combinaciones químicas (H_2O, CO_2, NH_3, $Mg(NO_3)_2$, $MgSO_4$ y otras).

El grado de desintegración de las proteínas bajo la acción de los fermentos microbianos, no es siempre el mismo. Una desintegración profunda la provocan el Proteus vulgaris, el B. subtilis y otros microbios esporógenos aerobios, mientras que la que llevan a cabo los esporógenos anaerobios, como el Pseudomonas fluorescens y otros, es más superficial. La descomposición de las substancias proteínicas, en condiciones anaeróbicas, es menos profunda y ha recibido la denominación de *putrefacción anaeróbica*; en condiciones aerobias, esa descomposición es más profunda y se le da el nombre de *combustión*. La putrefacción se suspende a temperaturas bajas o elevadas. Gracias a las bajas temperaturas ha sido posible la conservación hasta nuestros días de cadáveres de mamuts en Siberia. En el agua, a 4.000 metros de profundidad, tampoco tiene lugar la putrefacción. En el Museo de Copenhague se conserva una cabeza humana, encontrada en el fondo de un pantano de turba en Tollund (Dinamarca). Los investigadores daneses piensan, que dicha cabeza ha permanecido en el lugar en que se la encontró cerca de 2.000 años. La conservación duradera de las substancias orgánicas en la turba de regiones pantanosas se explica por la presencia, en las últimas, de compuestos antibacterianos del tipo de los ácidos húmicos.

Amonificación se denomina la putrefacción de las proteínas con formación de NH_3. El proceso de putrefacción de los residuos alimenticios se inicia ya en el tracto digestivo (Clostridium sporogenes, Clostridium perfringens y otros) y termina en el medio exterior.

Amonificación de la urea. Todos los animales que viven en el globo terráqueo eliminan más de 200.000 tonelades de urea (diamida del ácido carbónico = $CO(NH_2)_2$) cada 24 horas o cerca de 100.000 toneladas de nitrógeno ureico, cuya desintegración se efectúa bajo la acción de las urobacterias y urosarcinas, entre las cuales se encuentran el B. pasteuri, la Sarcina ureae y otros.

La reacción se desarrolla de la siguiente manera:

$$CO(NH_2)_2 + 2H_2O \longrightarrow (NH_4)_2CO_3;$$
$$(NH_4)_2CO_3 \longrightarrow 2NH_3 + CO_2 + H_2O.$$

La putrefacción se aplica en gran escala en la práctica sanitaria e industrial (campos de regadío, curtido de las pieles).

Una vez conocidos los principios de los procesos de putrefac-

S. Vinogradski (1856-1953)

ción, el hombre aprendió a proteger los productos alimenticios de origen proteínico contra su descomposición, mediante el empleo del frío artificial, la salazón, el ahumado, el curado de la carne, la fermentación de las verduras, la adición de azúcar a los frutos, el empleo de ultrasonidos y substancias radioactivas, etc.

Nitrificación se denomina la oxidación de las sales de amonio y su transformación en nitratos. Este proceso lo realizan las bacterias de la nitrificación, descubiertas por S. Vinogradski.

El proceso de la nitrificación discurre en dos fases:

Primera fase: $2NH_3 + 3O_2 \rightarrow 2HNO_2 + 2H_2O + 158$ kcal. La oxidación del amoníaco la realizan las bacterias Nitrosomonas, Nitrosococcus y Nitrosospira.

Segunda fase: $2HNO_2 + O_2 \rightarrow 2HNO_3 + 43{,}2$ kcal. El ácido nitroso se oxida por la acción del Nitrobacter.

Durante el proceso del desarrollo histórico de nuestro planeta, gracias a la nitrificación se han formado grandes reservas de salitre en Chile, Perú, la India, Egipto, la URSS y otros países.

Desnitrificación. Este proceso de desintegración de las sales nitrosas y nítricas, con liberación de nitrógeno, se verifica bajo la influencia de las bacterias de la desnitrificación: Pseudomonas denitrificans, E. coli y otros microbios anaerobios facultativos, nocivos para la agricultura.

Aparte de la desnitrificación directa, llevada a cabo por las

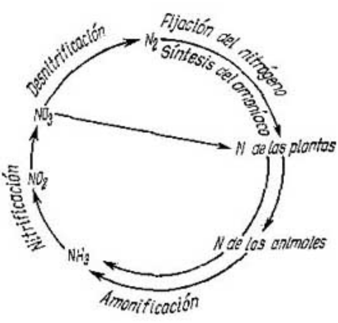


Fig. 42. Esquema de la circulación del nitrógeno en la naturaleza.

bacterias de la desnitrificación, existe otra forma indirecta de desnitrificación, que tiene lugar como resultado de reacciones químicas entre el ácido nitroso y combinaciones amínicas o amidínicas.

Fijación del nitrógeno atmosférico. La fijación del nitrógeno atmosférico se realiza por las bacterias de los nódulos radiculares (rizobiáceas) de las plantas leguminosas y por las bacterias fijadoras del nitrógeno, que viven independientemente en el terreno. A las bacterias rizobiáceas pertenece el Agrobacterium radiobacter y, a las bacterias fijadoras de nitrógeno, el Clostridium pasteurianum, el Azotobacter, actinomicetos, hongos, bacterias purpuráceas, algas verdeazuladas y muchas otras. La capacidad para fijar el nitrógeno la poseen los protoplastos de microbios, que han perdido la estructura celular. Se ha demostrado que, en cada hectárea de terreno corriente, se fijan anualmente de 25 a 50 kg de nitrógeno y, en los terrenos cultivados, de 35 a 60 kg, mientras que en el terreno en que se cultivan leguminosas se fijan de 100 a 400 kg de nitrógeno. Al recogerse la cosecha de los cultivos de cereales, la pérdida de nitrógeno constituye de 50 a 70 kg. En la fig. 42 se representa un esquema de la circulación del nitrógeno en la naturaleza.

Fundándose en datos teóricos y experimentales, se han obtenido diferentes preparados para el abono del campo, que se emplean en gran escala en la Agricultura. Entre estos preparados se encuentran la nitragina (cultivo puro de bacterias rizobiáceas); la azotobacterina (cultivo de Azotobacter en turba neutra o en tierra con humus); la fosfobacterina; el preparado MAB (microflora autócrona B), que contiene bacterias amonificantes, desnitrificantes, aerobias, desintegrantes de la celulosa, nitrificantes y tiónicas.

CIRCULACION DEL CARBONO

Se ha comprobado que cerca del 50% de la materia viva consta de carbono. Las plantas verdes del globo terráqueo utilizan anualmente más de 70.000 millones de toneladas de ácido carbónico (20.000 millones de toneladas de carbono). En la atmósfera se contiene 0,03%, en volumen, de ácido carbónico, el cual tiene extraordinaria importancia para la vida de las plantas y de los animales. Si el ácido carbónico no se fuese completando, desaparecería de la atmósfera en el transcurso de 40 a 50 años, lo que llevaría consigo un descenso brusco de la temperatura y la imposibilidad de existencia de las plantas, a consecuencia de lo cual se extinguiría la vida de los animales y del hombre.

El repuesto de la cantidad necesaria de ácido carbónico se realiza a cuenta de las erupciones volcánicas y de la descomposición de las combinaciones orgánicas. Como quiera que en las plantas la síntesis es muy superior a la descomposición, una parte determinada de ácido carbónico tiene que ser aportada de otras fuentes.

Este déficit no puede ser repuesto con el ácido carbónico que eliminan los organismos animales, durante el proceso de la respiración. La insuficiencia de ácido carbónico se compensa con la actividad bioquímica de los microorganismos.

Los procesos de descomposición de las substancias no nitrogenadas están condicionados por la fermentación (L. Pasteur) y los procesos de formación por la *fotosíntesis* de las plantas verdes (K. Timiriasev) y por la *quimiosíntesis*.

La fotosíntesis constituye uno de los procesos biológicos más importantes, que llevan a cabo las células de las plantas verdes. Con ayuda del pigmento verde -la clorofila- que se halla concentrado en las estructuras intracelulares -los cloroplastos-, las células de las plantas verdes absorben la energía de los rayos solares, utilizándola para la síntesis de combinaciones orgánicas complejas, a partir del ácido carbónico y el agua.

La fotosíntesis es un proceso oxidorreductor, durante el cual el agua se descompone, liberando oxígeno, mientras que el hidrógeno es utilizado para la reducción del ácido carbónico.

La fotosíntesis se realiza por etapas. La primera etapa se caracteriza por la introducción del ácido carbónico en un grupo carboxílico, mediante la reacción de carboxilación:

$$CO_2 + RH \longrightarrow R - COOH.$$

La segunda fase va acompañada de la reducción del grupo carboxílico, hasta formar un grupo alcohólico:

$$R{-}COOH + 4H \longrightarrow R - CH_2OH + H_2O.$$

En la tercera etapa tiene lugar la unión de una molécula de ácido carbónico al grupo alcohólico:

$$R - CH_2OH + CO_2 \longrightarrow R - CHOH - COOH.$$

Ulteriormente, este proceso se prolonga hasta la formación de hidratos de carbono complejos: difosfato de fructosa, monosacáridos, sacarosa y almidón.

Para la formación de la glucosa, en el proceso de fotosíntesis, la clorofila necesita, además de la energía luminosa, anhídrido carbónico, agua y algunas substancias minerales. El equivalente químico de la energía luminosa es el ácido adenosintrifosfórico. Cada año, el reino vegetal de nuestro planeta verifica una síntesis de hidratos de carbono complejos que representa la utilización de 150.000.000.000 de toneladas de ácido carbónico. Cerca del 90% de toda esa actividad la despliegan las algas microscópicas que crecen en los depósitos de agua.

Tiene interés la investigación de las algas monocelulares que realizan la fotosíntesis (Chlorella), las cuales utilizan con gran eficacia la luz solar. Esas algas contienen muchas proteínas, crecen rápidamente y exigen reducidas cantidades de sales.

Fermentación. En la circulación del carbono desempeña un importante papel la descomposición, predominantemente de los hidratos de carbono, en combinaciones más simples. Este proceso se denomina fermentación y se lleva a cabo gracias a la actividad fermentativa de los microorganismos. De acuerdo con el producto que se genera, se distinguen diversos tipos de fermentación: alcohólica, láctica, butírica, acetono-butírica, etc.

La fermentación alcohólica tiene lugar bajo la acción de los fermentos de la levadura Saccharomyces cerevisiae (levadura de la fermentación superior) y de la levadura Saccharomyces ellipsoides (levaduras del vino, de fermentación inferior), de la Torula y de levaduras mucoríneas:

$$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2CH_3CH_2OH + 2CO_2.$$

Las levaduras de la fermentación superior provocan la formación de alcohol a temperaturas entre 20 y 28°C. El proceso se desarrolla con bastante rapidez, con formación de espuma en la superficie del líquido que fermenta, a consecuencia del desprendimiento de ácido carbónico. Las levaduras de la fermentación superior se emplean para la obtención de alcohol y en la panificación. Las levaduras de fermentación inferior se utilizan en la industria del vino y de la cerveza. Este tipo de fermentación se desarrolla con relativa lentitud y a temperaturas bajas (5-10°).

En el proceso de la fermentación alcohólica se forman ácido pirúvico y aldehído acético, del cual, a base de la reducción provocada por el hidrógeno activado, se obtiene el alcohol etílico.

Como resultado de la acción fermentativa de las bacterias del ácido acético (Acetobacter xilinum, Acetobacter aceti y Acetobacter pasteurianus), tiene lugar la oxidación del alcohol hasta ácido acético:

$$CH_3 - CH_2OH + O \rightarrow CH_3 - COH + H_2O;$$
$$CH_3 - COH + O \rightarrow CH_3 - COOH.$$

La fermentación láctica está condicionada por la actividad de los fermentos Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus caucasicus, Streptococcus lactis y otros (agentes de la fermentación láctica típica). Los fermentos de las bacterias acidolácticas desintegran la glucosa, con formación de ácido láctico:

$$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2CH_3CHOHCOOH.$$

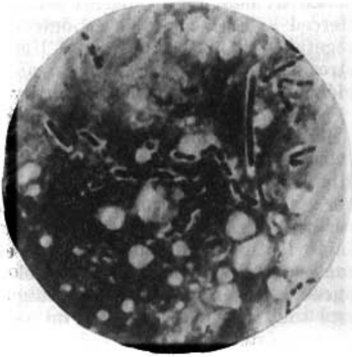


Fig. 43. Lactobacillus acidophilus

El bacilo prodigioso (Serratia marcescens), las bacterias del género Proteus y otras, provocan la fermentación, dando lugar a la formación de los ácidos láctico, succínico y acético, alcohol etílico, ácido carbónico e hidrógeno.

Entre los productos de la fermentación láctica se encuentran:

1) *La lactobacilina* (leche fermentada de Mechnikov), que se prepara a base de la fermentación de leche pasteurizada por medio de cultivos de Lactobacillus bulgaricus o Streptococcus lactis.

2) *La leche acidofílica* que se obtiene mediante la fermentación provocada por el Lactobacillus acidophilus (fig. 43).

3) *El kefir*, producto de la fermentación de la leche con gránulos de kefir, que constan de proteínas lácteas, de bacterias acidolácticas (Lactobacillus acidophilus) de levaduras (Torula ellipsoides y Torula kephir), de Acetobacter aceti, estreptococos ácido-lácticos y bacterias del género Proteus, que peptonizan la leche.

4) *El Kumis*, que es una bebida preparada con leche cruda de yegua y que ha sido sometida a la acción de fermentos especiales, conteniendo Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus caucasicus y Torula.

La leche agria, el matsoni, la nata agria, el requesón, los quesos, la masa de pan agria, el kvas, la buza (especie de cerveza sin lúpulo), los silos, el repollo fermentado, los pepinillos y sandías en salmuera y las manzanas conservadas en medio ácido, son, asimismo, predominantemente, productos que se preparan a base de la fermentación láctica.

Fermentación butírica se denomina a la fermentación producida por los anaerobios Clostridium butyricum, Clostridium pasteurianum, con formación de ácido butírico:

$$C_6H_{12}O_6 \longrightarrow CH_3CH_2CH_2COOH + 2CO_2 + 2H_2 + 20 \text{ kcal.}$$

En calidad de fuente de carbono y de material energético para la fermentación, las bacterias de la fermentación butírica utilizan alcoholes (manita, glicerina), ácidos orgánicos (láctico y pirúvico). Al fermentar estas substancias, se forma ácido butírico, alcohol butílico, ácido carbónico e hidrógeno.

Las bacterias de la fermentación butírica son anaerobias obligadas, pudiendo desarrollarse bien cuando la concentración del oxígeno en la atmósfera no es superior a 20 — 30 mg por litro y la temperatura se encuentre entre 30 y 40° C.

La fermentación butírica está muy difundida en la Naturaleza. Merced a ella se realiza la descomposición de muchos residuos de vegetales en el terreno, en el limo de los depósitos de agua y en otros substratos naturales, sin acceso del oxígeno, así como también en el intestino del hombre y de los animales.

Bajo la acción de los microorganismos de la fermentación butírica tiene lugar la fermentación de las substancias pécticas, de la celulosa y, a veces, de la leche, del queso y de otros productos alimenticios, con la aparición de un olor desagradable y de un sabor amargo. La fermentación butírica puede tener lugar en las verduras fermentadas, a consecuencia de la acumulación lenta del ácido láctico, pudiendo provocar el abombamiento de las latas de conservas o el ablandamiento del queso. La fermentación butírica puede también producirse, en algunos casos, en la harina, cuando está muy húmeda, dándole un sabor amargo.

Los ésteres complejos del ácido butírico se distinguen por su olor agradable y se emplean en calidad de substancias aromáticas en las industrias de pastelería y de perfumería.

Fermentación de substancias pécticas. Cuando se remoja el lino, se origina una fermentación, a consecuencia de la actividad del Clostridium, pectinovorum, formándose ácidos butírico y acético. La fermentación de la celulosa la llevan a cabo los fermentos del Clostridium werneri; otros microorganismos provocan la fermentación del almidón, de las pentosas, del agar-agar, de los alcoholes y de las grasas.

En la elaboración del caucho, del algodón, de la seda, del café, del cacao y del tabaco, también desempeñan un papel importante las bacterias, bajo cuya influencia se operan importantes procesos que modifican fundamentalmente la calidad de los citados productos, en el sentido que se desea.

CIRCULACION DEL AZUFRE, DEL FOSFORO Y DEL HIERRO

La oxidación del H_2S por las sulfobacterias tiene lugar de la siguiente manera:

$$2H_2S + O \rightarrow 2H_2O + S_2$$

$$S_2 + 2H_2O + 3O_2 \rightarrow 2H_2SO_4.$$

Las sales del ácido sulfúrico (sulfatos) son asimiladas por las plantas.

El ácido fosfórico, con las substancias alcalinas del terreno, forma sales difícilmente solubles que no pueden ser asimiladas por las plantas. El B. cereus elimina ácido carbónico, en presencia del cual, el fosfato tricálcico se transforma en sal bicálcica soluble:

$$Ca_3(PO_4)_2 + 2CO_2 + 2H_2O \rightarrow Ca_2H_2(PO_4)_2 + Ca(HCO_3)_2.$$

Las ferrobacterias absorben el hidrato de óxido férrico, condicionando el acúmulo de minerales de hierro en los fondos de los depósitos de agua.

Las sales carbónicas del protóxido de hierro se transforman, al oxidarse, en hidratos de óxido de hierro insolubles:

$$2FeCO_3 + 3H_2O + O \rightarrow Fe_2(OH)_6 + 2CO_2.$$

Las investigaciones de N. Jolodny y V. Butkevich han demostrado que los procesos de reducción y de disolución del hierro y del manganeso se realizan en la profundidad de los terrenos, mientras que los procesos de oxidación y deposición tienen lugar en las capas superiores de los mismos. Cuando la cantidad de substancias orgánicas disponible para la reducción del óxido de hierro es insuficiente, en el fondo de los depósitos de agua se forma un sedimento de combinaciones oxiduladas, lo que origina la acumulación de minerales de hierro y de manganeso. En los tubos de agua, el óxido de hierro se forma bajo la acción del Crenothrix polyspora, dando lugar a su obturación.

Muchos microorganismos de la putrefacción, nitrificantes, desnitrificantes, urolíticos, fijadores del nitrógeno, desintegradores de la celulosa y de los ácidos tiónicos, provocan la corrosión del hormigón y de los metales, dando lugar a la formación de óxidos de hierro.

En la actualidad se ha demostrado que, gracias a los procesos fermentativos producidos por determinadas especies de microorganismos, ha tenido lugar la formación del petróleo y de los barros medicinales

Los microorganismos se utilizan en calidad de indicadores, con ayuda de los cuales se puede establecer la presencia de procesos o de substancias de diversa índole (exploración del petróleo, determinación de las necesidades del terreno en cuanto a abonos, investigación de la cantidad exacta de vitaminas, de aminoácidos y de otras substancias), que no se pueden revelar con métodos químicos analíticos. Los microorganismos se emplean también como indicadores de procesos hidrolíticos en los mares y en los océanos.

Los microorganismos son capaces de sintetizar las substancias más diversas, fisiológicamente activas: antibióticos, fermentos, vitaminas, que se obtienen en la industria microbiológica y se emplean en la Medicina, la Veterinaria y la Agricultura.

Por su importancia, la capacidad de síntesis de los microorganismos es extraordinariamente grande. El peso total del citoplasma bacteriano en la Tierra es notablemente mayor que el peso del citoplasma de los animales. Por consiguiente, la actividad bioquímica de los microbios tiene no menos importancia biológica general que la fotosíntesis. Si se interrumpiese la existencia de los microorganismos, se produciría, inevitablemente, la muerte de las plantas y de los animales.

Influencia de los factores del medio externo sobre los microbios

ACCION DE LOS FACTORES FISICOS

Influencia de la temperatura. Los microorganismos soportan con relativa facilidad las bajas temperaturas. El vibrión colérico no pierde su capacidad vital a la temperatura de —32° C y ciertas bacterias continúan viables después de haber sido sometidas a la temperatura del aire líquido (—190° C) o del hidrógeno líquido (—253° C). Las corinebacterias diftéricas soportan la congelación durante 3 meses y las bacterias del tifus abdominal pueden conservarse mucho tiempo en el hielo. Las esporas de los bacilos soportan temperaturas de —253° C durante 3 días. Muchos microorganismos se mantienen vivos a bajas temperaturas, pero, sobre todo, los virus son particularmente resistentes. Así, por ejemplo, el virus de la encefalitis japonesa, en una suspensión de cerebro al 10% no pierde su patogenicidad mantenido a —70° C durante un año; los agentes de la gripe y del tracoma a —70° C durante seis meses y el virus Coxsackie a la de —40° C, durante año y medio.

Las bajas temperaturas detienen los procesos de la putrefacción y de la fermentación. En este principio se basa el empleo de las neveras, las bodegas y las instalaciones frigoríficas en la práctica higiénico-sanitaria, para la conservación de los productos alimenticios.

Unicamente ciertas especies de microorganismos patógenos (meningococos, gonococos y otros) son muy sensibles a las bajas temperaturas. Estas bacterias mueren con bastante rapidez cuando se las somete al enfriamiento, aunque sea poco prolongado. Esta circunstancia se tiene en cuenta para el diagnóstico de laboratorio: los materiales que hay que investigar en cuanto a meningitis o gonorrea, deben ser trasladados al laboratorio protegiéndolos contra el enfriamiento.

A temperaturas bajas tiene lugar un retardo de los procesos metabólicos, la muerte de las bacterias a causa de envejecimiento e inanición y la destrucción de las células, a consecuencia de la formación de cristales al congelarse.

Un efecto mortífero ejerce sobre los microorganismos la acción alterna de bajas y altas temperaturas. Se ha demostrado, por ejemplo, que el enfriamiento brusco provoca no menos debilitamiento de la capacidad vital de los microbios patógenos que el calentamiento repentino.

La mayoría de las bacterias asporógenas muere a la temperatura de 58-60° C, en el plazo de 30-60 minutos. Las esporas de los bacilos son más resistentes que las formas vegetativas, tolerando la ebullición desde algunos minutos hasta 3 horas, aunque sucumben bajo la acción del calor seco a la temperatura de 160-170°C, en el término de $1\text{-}1^1/_2$ horas. El calentamiento a 120,6° C, bajo la presión de vapor de agua a dos atmósferas, las mata en el curso de 20-30 minutos.

Las variaciones individuales y específicas, en lo que se refiere a la resistencia de los microorganismos a las temperaturas elevadas, puede tener límites muy diferentes y márgenes bastante amplios.

La acción bactericida de las temperaturas elevadas se debe a la debilitación de la actividad de la catalasa, de las oxidasas y de las deshidrasas, de la desnaturalización de las proteínas y de la perturbación de la barrera osmótica. las temperaturas altas condicionan con bastante rapidez la destrucción de los virus, pero existen algunos de éstos (como el virus de la hepatitis epidémica, el de la poliomielitis y otros), que poseen resistencia contra los factores del medio externo, conservándose durante largo tiempo en el agua, en las deposiciones de los enfermos o de los portadores, resistiendo al calentamiento hasta 60° C, y la acción de pequeñas concentraciones de cloro en el agua.

Influencia de la desecación. Los microorganismos poseen una resistencia variable al efecto de la desecación, a la cual son sensibles los gonococos, los meningococos, los treponemas, las leptospiras, las bacterias hemoglobinófilas y los fagos. El vibrión colérico resiste durante dos días a la influencia de la desecación; la bacteria de la disentería, 7 días; el de la peste, 8; la de la difteria, 30; la del tifus abdominal, 70 y los estafilococos y las micobacterias tuberculosas, 90 días. Los esputos desecados de enfermos tuberculosos permanecen contagiosos durante 10 meses, las esporas del bacilo de la pústula maligna se conservan durante 10 años y las de los hongos del tipo mohos, durante 20 años.

La desecación va acompañada de deshidratación del citoplasma y de la desnaturalización de las proteínas bacterianas. La desecación al vacío, a bajas temperaturas, no provoca la muerte de las bacterias, de las rickettsias, ni de los virus. Este método de conservación de los cultivos se emplea para la preparación de vacunas vivas estables, con prolongado plazo de conservación, contra la tuberculosis, la peste, la tularemia, la brucelosis, la viruela, la gripe y otras enfermedades.

La congelación rápida de suspensiones de bacterias y virus, a temperaturas muy bajas, crea condiciones que impiden la formación de cristales y la destrucción consecutiva de los microorganismos.

Influencia de la luz. Existen bacterias, como las purpúreas, que soportan relativamente bien la acción de la luz, mientras que para otras la luz solar es muy nociva. Los más bactericidas son los rayos solares directos.

Experimentalmente se ha demostrado, que diferentes tipos de irradiaciones ejercen una acción bactericida o esterilizante. Entre tales radiaciones se comprenden los rayos ultraviolados (radiaciones electromagnéticas con una longitud de onda de 200 a 300 milimicras); los rayos Roentgen (radiaciones electromagnéticas con una longitud de onda de 0,005 a 1,0 milimicra); los rayos gamma (rayos Roentgen de onda corta); las partículas beta o rayos catódicos (electrones de gran velocidad); las partículas alfa (núcleos de helio de gran velocidad) y los neutrones.

La experiencia obtenida con el empleo de los rayos de onda corta para la desinfección de las salas hospitalarias, del material infectante y para la conservación de productos alimenticios, la preparación de vacunas, la desinfección de las salas de operaciones, de las salas de partos, etc., ha demostrado que dichos rayos poseen propiedades bactericidas muy elevadas. Bajo la influencia de los rayos ultraviolados, de una longitud de onda de 260 a 300 milimicras, se inactivan muy rápidamente los virus. Estas ondas son absorbidas por el ácido nucleico de los virus. Las ondas de mayor longitud resultan débiles y no inactivan los virus.

Los virus son menos resistentes que las bacterias a los rayos Roentgen y los rayos gamma. Los rayos beta poseen propiedades virulicidas más pronunciadas. Los rayos alfa, beta y gamma, a pequeñas dosis, favorecen la multiplicación de los microbios, mientras que, a grandes dosis ejercen una acción nociva sobre los mismos. Los virus patógenos para los animales se inactivan por la acción de 44.000 a 280.000 r. Las bacterias tiónicas, que habitan en los yacimientos de uranio, poseen una gran resistencia a las radiaciones radioactivas.

Respecto al mecanismo de acción de las radiaciones ionizantes existen dos hipótesis. Según la primera, la radiación ionizante ejerce una acción directa sobre los microorganismos, como resultado de la absorción directa de la energía de irradiación. Según los partidarios de la segunda hipótesis, las radiaciones ionizantes ejercen una acción indirecta, a causa de la reacción de las proteínas con las moléculas activadas del agua y la formación de radicales libres.

Se ha demostrado que la acción directa de las radiaciones ionizantes produce perturbaciones, en primer término, de los ácidos nucleicos de las bacterias y de los virus, que tienen la función de información genética, lo que provoca profundas modificaciones de los microorganismos o su muerte. Sin embargo, teniendo en cuenta la elevada proporción del agua (75-85%) en el organismo de los microbios, lo que tiene más importancia en el mecanismo de acción de las substancias radioactivas es la formación de radicales reactivos que, al reaccionar con las proteínas celulares, provocan un enérgico proceso de oxidación y la destrucción de la materia viva.

La radiación ionizante puede ser utilizada prácticamente para la esterilización de productos alimenticios. Este método de esterilización, en frío, presenta una serie de ventajas, ya que no altera la calidad de dichos productos, como consecuencia de la desnaturalización de sus componentes (proteínas, polisacáridos, vitaminas), que se produce cuando se efectúa la esterilización mediante el calor. La esterilización por las radiaciones puede ser introducida en la preparación de productos biológicos (vacunas, sueros, fagos y otros).

Ofrece interés el fenómeno de la fotorreactivación descrito en 1949 por A. Kelner. Si una suspensión de bacterias se trata aplicándole previamente rayos del espectro visible de la luz, aquéllas se hacen más resistentes a la acción de los rayos ultraviolados. Si a una suspensión de E. coli, después de haber estado sometida a un tratamiento intenso con radiaciones ultravioladas, se la trata con luz del espectro visible, se observa un crecimiento marcado de la misma, al ser sembrada en medios de cultivo. Se supone que bajo la acción de la luz visible se forman factores que neutralizan la acción de las substancias tóxicas, que se originan bajo la influencia de los rayos ultraviolados. La reactivación de las bacterias es posible mediante su ulterior calentamiento a 46,5°C y, también, colocando el cultivo irradiado en la oscuridad. La facultad de reactivación de los virus, según se admite, está asociada a la conservación del ADN en estado nativo.

Influencia de las altas presiones y de las conmociones mecánicas sobre los microorganismos. La presión atmosférica es fácilmente soportada por las bacterias, las cuales no se modifican perceptiblemente bajo la presión de 100 a 900 atmósferas, a profundidades de 1.000 a 10.000 metros en los mares y océanos. Las levaduras conservan su vitalidad bajo la presión de 500 atmósferas. Algunas bacterias, levaduras y mohos soportan presiones hasta de 3.000 atmósferas y los virus fitopatógenos, hasta de 5.000.

La agitación de los medios de cultivo líquidos ejerce una influencia desfavorable sobre los microbios. El movimiento del agua en los ríos y en los arroyos y la agitación de las aguas estancadas, constituyen factores de autodepuración de microbios de los embalses de agua.

Las propiedades bactericidas de los *ultrasonidos* (ondas de una frecuencia de vibraciones aproximadamente de 20.000 hertzs por segundo) se utilizan actualmente para la esterilización de productos alimenticios, para la preparación de vacunas y la desinfección de objetos.

El mecanismo de la acción bactericida de los ultrasonidos consiste en lo siguiente: en el citoplasma de las bacterias, que se encuentran en un medio acuoso, se forma una cavidad, cuyo interior se llena de vapores de líquido que llegan a adquirir una tensión de hasta 10.000 atmósferas, lo que conduce a la desintegración de las estructuras citoplásmicas. Es muy posible que en las cavidades, que se forman en el medio acuoso sometido al ultrasonido, se originen radicales hidroxílicos de gran reactividad.

En la esterilización del aire tiene cierta importancia la *aeroionización*. Los iones que poseen carga negativa son los que ejercen una acción más nociva sobre los microbios.

INFLUENCIA DE LAS SUBSTANCIAS QUIMICAS

Las substancias químicas ejercen diferentes efectos sobre los microorganismos, según la composición fisicoquímica del medio, su concentración, la duración del contacto y la temperatura. En pequeñas dosis actúan como excitantes, pero a concentraciones bactericidas paralizan la actividad de las deshidrasas de las bacterias.

Las substancias químicas bactericidas se pueden dividir, por el carácter de su acción sobre las bacterias, en superficialmente activas (detergentes), colorantes, fenoles y sus derivados, sales de metales pesados, oxidantes y el grupo del formaldehído.

Las substancias superficialmente activas (detergentes) modifican las relaciones energéticas. Las células bacterianas pierden su carga negativa y adquieren otra positiva, lo que condiciona la alteración de la función normal de la membrana citoplasmática.

Entre las substancias bactericidas, que actúan sobre la tensión superficial, se encuentran los ácidos grasos, incluidos los jabones, que lesionan únicamente la envoltura celular, sin penetrar en las células.

El fenol, el cresol y sus derivados lesionan, al comienzo, la envoltura celular y, más tarde, las proteínas celulares. Algunas substancias de este grupo deprimen la función del cofermento (difosfopiridin+nucleótido) que participa en la deshidrogenación de la glucosa y del ácido láctico.

Los colorantes tienen la propiedad de suspender el crecimiento de las bacterias. Su efecto se explica, fundamentalmente, por su marcada afinidad con los grupos acidofosfóricos de los nucleoproteidos. Entre los colorantes que poseen propiedades bactericidas se encuentran el verde brillante, el rivanol, la tripaflavina, la acriflavina y otros.

Las sales de metales pesados (plomo, cobre, zinc, plata y mercurio) provocan la coagulación de las proteínas celulares. Al reaccionar las sales del metal pesado con la proteína, se forma un albuminato del metal y ácido libre:

$$(R-COOH+AgNO_3 \rightarrow R-COOAg+HNO_3).$$

Diversos metales (plata, oro cobre, zinc, estaño, plomo y otros), poseen una acción *oligodinámica* (propiedad bactericida a pequeñas concentraciones). Por ejemplo, las vasijas de plata, los objetos plateados, la arena argéntica, al entrar en contacto con el agua, transmiten a ésta propiedades bactericidas con respecto a muchas especies bacterianas. El mecanismo de la acción oligodinámica, consiste en que los iones metálicos, que tienen carga positiva, son adsorbidos por la superficie de las bacterias, que tiene una carga negativa, modificando la permeabilidad de su membrana citoplasmática. Es posible que, de esta manera, se perturbe la nutrición y la multiplicación de las bacterias. Los virus también son muy sensibles a las sales de los metales pesados, bajo cuya influencia se inactivan irreversiblemente.

Las substancias oxidantes actúan sobre los grupos sulfhídricos de las proteínas activas. Las que poseen una actividad oxidante más enérgica también ejercen una acción nociva sobre otros grupos químicos (fenólicos, tioetílicos, indólicos y amínicos).

La reacción se desarrolla de la siguiente manera:

$$2R-CO-NH-R_1+2Cl_2 \rightarrow 2R-CO-NCl-R_1+2HCl.$$

Entre los oxidantes se encuentra el cloro, que ataca a las deshidrasas, hidrolasas, amilasas y proteasas de las bacterias y que se emplea en gran escala para la desinfección del agua, así como el hipoclorito y la cloramina que se utilizan también como desinfectantes. Como substancia antimicrobiana, se emplea con éxito en Medicina el yodo, bajo la forma de tintura, que no sólo oxida los grupos activos de las proteínas del citoplasma de las bacterias, sino que también provoca su desnaturalización. También poseen propiedades oxidantes el permanganato potásico, el peróxido de hidrógeno y otras substancias.

Muchas especies de virus son resistentes a la acción del éter, del cloroformo, de los alcoholes metílico y etílico y de los aceites esenciales. Casi todos los virus se conservan bien y durante tiempo prolongado, en presencia de glicerina pura o diluida al 50%, en los líquidos de Ringer o de Tyrode. Los virus se destruyen por la acción de la sosa cáustica, de la potasa cáustica, de la cloramina, del hipoclorito o del cloro, así como por la acción de otros oxidantes.

El formaldehído se emplea en forma de solución al 40%, bajo la denominación de formalina. Se admite que su acción antimicrobiana se explica porque se une a los grupos amínicos de las proteínas, provocando la desnaturalización de las mismas.El formaldehído produce la muerte, tanto de las formas vegetativas de las bacterias, como de sus esporas. Se le emplea para la destoxicación de las toxinas diftérica y tetánica, gracias a lo cual se transforman en *anatoxinas*. Algunos virus (fagos, virus de la enfermedad mosaico del tabaco) después de haber sido inactivados por la formalina, pueden, en ocasiones, recobrar su infecciosidad.

INFLUENCIA DE LOS FACTORES BIOLOGICOS

Los microorganismos, en condiciones naturales, forman parte de la biocenosis (conjunto de las plantas y animales que habitan en un mismo medio, en condiciones más o menos semejantes de vida).

Los microbios se encuentran en la naturaleza formando asociaciones, entre las cuales tiene lugar una constante lucha por la existencia. Determinadas especies, que se adaptaron a un medio determinado, poseen propiedades antagónicas más pronunciadas, con respecto a otras especies que van a parar al nuevo medio de habitación. Así, por ejemplo, las bacterias de la fermentación láctica poseen propiedades antagónicas respecto al agente etiológico de la disentería, de la peste y otros. El Pseudomonas pyocyaeneus inhibe el crecimiento de las bacterias disentéricas, del tifus abdominal, de la pústula maligna, del vibrión colérico, de los agentes de la peste, del muermo, de los estafilococos, de los meningococos y otros. Propiedades antagonistas, particularmente pronunciadas, poseen las especies que habitan normalmente en el organismo humano: E. coli, los enterococos, las bacterias acidolácticas, la microflora de la piel, de la nasofaringe, etc.

Durante muchos años se ha discutido la cuestión de si es posible la existencia de un antagonismo entre las especies microbianas. En la actualidad, muchos investigadores han podido establecer la existencia de relaciones recíprocas antagonistas, no solamente entre las cepas virulentas, sino también entre las avirulentas de una misma especie. Tales propiedades las poseen algunas cepas de E. coli, de neumococos, de las bacterias del tifus abdominal, disentéricas, estafilococos y otras.

En determinadas condiciones de existencia de los microorganismos, las relaciones antagónicas surgen a consecuencia de la insuficiencia de substancias nutritivas y, entonces, unos microbios están obligados a alimentarse a costa de otros. Este fenómeno ha sido denominado por I. Shiller antagonismo forzado.

Las relaciones mutuas antagonistas existen también entre los virus, cuando un virus preserva al organismo de la penetración de otro virus. En Virología este fenómeno ha recibido la denominación de interferencia de virus.

Entre los distintos grupos de microorganismos existen varios tipos de relaciones recíprocas: la simbiosis, la metabiosis, el satelitismo, el sinergismo y el antagonismo.

Simbiosis. Se denomina así la convivencia de organismos pertenecientes a especies diferentes y que, por regla general, resulta ventajosa para ambas especies, ya que, conjuntamente, se reproducen mejor que cada una de ellas aisladamente. A veces, la adaptación mutua de dos microorganismos es tan profunda, que pierden la capacidad de subsistir independientemente (la convivencia del hongo y del alga verdeazulada, de las bacterias fijadoras del nitrógeno y de las que destruyen la celulosa, la simbiosis de las bacterias rizobiáceas con las plantas leguminosas, diferentes hongos con raíces de plantas, los hongos de tipo levadura y las lamblias).

Metabiosis. Se denomina metabiosis la clase de relaciones recíprocas que se establecen cuando un microorganismo continúa un proceso provocado por otro, liberándolo de los productos de su actividad vital y creando así las condiciones para su ulterior desarrollo (bacterias nitrificantes y fijadoras del amonio).

Satelitismo. Bajo la denominación de satelitismo se comprende el caso en que uno de los microorganismos convivientes (denominado coadyuvante), estimula el crecimiento del otro (algunas levaduras y sarcinas productoras de aminoácidos, vitaminas y otras substancias, que favorecen el crecimiento de otras especies más exigentes, en cuanto a las substancias nutritivas de los medios de cultivo).

Sinergismo. Este se caracteriza por la intensificación de las funciones fisiológicas de los microorganismos, que forman parte de la asociación microbiana (levaduras y bacterias acidolácticas, fusobacterias y borrelias).

Una de las formas de simbiosis es la viroforia, consistente en la existencia conjunta de ciertas bacterias, levaduras y protozoos con virus (las bacterias lisogénicas conservan durante largo tiempo en su interior los fagos correspondientes; en la tonsilitis crónica, junto con los estreptococos alfa-hemolíticos, intervienen adenovirus en el proceso infeccioso, etc.).

En los casos de relaciones mutuas **antagonistas** se desarrolla una lucha por el oxígeno, las substancias nutritivas y el lugar de existencia. Acerca del mecanismo de las relaciones recíprocas antagonistas, ver en el capítulo Antibióticos.

El concepto moderno de las cuestiones microbiológicas explica los complicados procesos de las relaciones recíprocas entre los microorganismos y la esencia de las leyes biológicas.

Los factores biológicos han encontrado una vasta aplicación en el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas, con productos procedentes de la actividad vital de bacterias, hongos, plantas superiores y tejidos de animales, que han recibido el nombre de *antibióticos*. Entre estos preparados de efectividad terapéutica se encuentra la penicilina, la estreptomicina, la clorotetraciclina, la cloromicetina, la tetraciclina y muchos otros.

En lo que se refiere a la desinfección del medio externo de los microorganismos patógenos, utilizando sus propiedades antagonistas, desempeñan un importante papel *los fagos*, extensamente diseminados por el terreno y el agua y *los fitoncidas*, que son substancias volátiles de muchas plantas.

La influencia del medio exterior se tiene en cuenta durante el ejercicio práctico del médico en su lucha contra los microorganismos patógenos (esterilización, desinfección), contra los transmisores de agentes de enfermedades infecciosas (desinsectación) y contra los roedores, como reservorios de microorganismos patógenos (desratización).

La esterilización de los instrumentos, agujas, jeringuillas, etc., se verifica mediante la ebullición; la preparación del material de cura y vendaje, vasijas y soluciones de cloruro sódico, en la autoclave.

La desinfección se realiza por distintos procedimientos:

1) *La desinfección mecánica* (lavado de ropa, lavado de manos, utilización de aspiradoras de polvo, ventiladores, filtración, enterramiento de cadáveres de personas y animales, etc.).

2) *La desinfección física* (ebullición, calor seco, vapor de agua a presión, cámaras de aire seco o de vapor).

3) *La desinfección química* (por medio del empleo de determinadas concentraciones de carbonato sódico, álcalis, jabones, cal viva, creta, lechada de cal apagada, hipoclorito de cal, cloramina, fenol, cresol, formaldehído, anhídrido sulfuroso, cloropicrina y otras substancias).

Los pueblos de Africa conocían desde la antigüedad el método de tratamiento de las heridas, mediante la picadura de hormigas, las cuales aproximaban entre sí los bordes de las heridas, como si estuviesen cosidas por los métodos quirúrgicos contemporáneos, mientras que los rayos solares desempeñaban el papel de medios antisépticos.

En la Medicina práctica tiene mucha importancia la antisepsia. Ya en 1865, N. Pirogov llamó la atención sobre la necesidad de destruir "la fuente de la infección hospitalaria" y probó combatir la supuración de las heridas con agua de cloro, nitrato de plata, yodo y otras substancias antisépticas. En 1867 D. Lister utilizó el fenol extensamente como remedio antiséptico.

La doctrina de la antisepsis desempeñó un gran papel en el desarrollo de la Cirugía. La aplicación práctica de la ciencia microbiológica a la Cirugía permitió reducir el número de complicaciones postoperatorias y de los procesos gangrenosos, condicionando una considerable disminución de la letalidad en los departamentos de Cirugía.

D. Lister concedió gran valor al papel de los antisépticos y a los méritos de L. Pasteur en este aspecto. Lister escribió a Pasteur: "Usted, con sus brillantes investigaciones, pudo convencerme de la justeza de la teoría microbiana de la descomposición pútrida y, de esta manera, puso los fundamentos sobre los cuales únicamente podía edificarse el sistema de la antisepsis".

Esta orientación experimentó un nuevo desarrollo cuando E. Bergman, en 1897, y otros autores, introdujeron en la práctica de la Cirugía la *asepsis*, que representaba todo un sistema de medidas encaminadas a evitar la introducción de microbios en las heridas. La asepsis se logra mediante la esterilización de los instrumentos y materiales quirúrgicos, la desinfección de las manos del cirujano antes de la operación, de la superficie de la piel en el campo operatorio, del aire y de los objetos de la sala de operaciones.

La vasta aplicación de la asepsis permitió asegurar, al máximo, la conservación de la salud y la vida de muchos millones de personas.

Los métodos modernos de asepsia se han perfeccionado en un grado considerable, gracias a lo cual, casi todas las operaciones van seguidas de la cicatrización de las heridas por primera intención, sin que supuren, al mismo tiempo que han quedado reducidos a cero los casos de septicemias postoperatorias. Para la defensa contra la penetración de microorganismos, se emplean en la práctica médica aisladores de materiales plásticos o películas sintéticas. Los aisladores quirúrgicos maleables de películas plásticas, adaptadas al campo operatorio, impiden completamente la penetración de bacterias en la superficie de las heridas desde el medio circundante, e incluso de las bacterias procedentes de las vías respiratorias del personal que trabaja en la sala de operaciones.

Bacteriófagos

Los bacteriófagos son los virus de las bacterias, que atraviesan los filtros de poros más pequeños y que se desarrollan a costa de las bacterias que se encuentran en reproducción. Se denomina bacteriofagia la acción recíproca del bacteriófago con las bacterias.

En 1898 N. Gamaleya observó el fenómeno de la disolución de los bacilos de la pústula maligna, del vibrión colérico y de los estreptococos. Al factor que condicionaba la lisis de las bacterias, N. Gamaleya lo denominó bacteriolisina.

En 1915, el bacteriólogo inglés F. Twort llamó la atención sobre las modificaciones experimentadas por las colonias de estafilococos blancos, que se convertían en cristalinas y transparentes. Al hacer la resiembra de estas colonias no se obtenía desarrollo bacteriano o crecían únicamente colonias aisladas, que, progresivamente, se hacían también transparentes. El traspaso de una cantidad extraordinariamente reducida de material de una colonia de ese tipo a otra normal, se acompañaba de alteraciones de esta última. Al resembrar el cultivo infectado, aparecían, junto a colonias normales, otras muchas cristalinas.

F. Twort expresó la hipótesis de que la formación de las citadas colonias transparentes en el cultivo de estafilococos hacía pensar en una enfermedad contagiosa de las bacterias. La investigación microscópica de preparados de colonias cristalinas, no permitió descubrir en ellas cocos normales.

Fundándose en los datos obtenidos, F. Twort consideró que el principio activo, que provocaba la enfermedad de los estafilococos, podía ser un virus, muy difundido en la naturaleza. F. Twort admitía también que el factor por él hallado era un fermento autolítico.

En 1917, F. d'Hérelle publicó observaciones análogas respecto al agente de la disentería. Con el fin de averiguar las causas de la disminución del número de las bacterias disentéricas, eliminadas con las heces por los convalecientes, practicó, en días sucesivos, siembras de las heces de un enfermo de disentería en tubos de caldo, filtrando al día siguiente el contenido de los tubos a través de bujías de porcelana y agregando, después, algunas gotas del filtrado a un cultivo reciente, en caldo, de bacterias disentéricas. Durante los primeros días de la enfermedad, en los cultivos se desarrollaban constantemente las bacterias disentéricas sembradas, mientras que, hacia el final de la afección, el caldo con cultivo, en el cual se había agregado filtrado de las heces del enfermo, se hacía transparente. Este fenómeno coincidía con el momento de la curación del paciente. El filtrado de las heces del convaleciente, agregado al cultivo en caldo del agente de la disentería, provocaba una detención de la multiplicación de este último. Después de 3-4 resiembras, la actividad lítica del filtrado alcanzaba enorme importancia: a la dilución de 10^{-12} seguía teniendo la propiedad de impedir el crecimiento de cultivos recién sembrados en caldo.

De esta manera, el agente estudiado por F. d'Hérelle posee la facultad de destruir las bacterias disentéricas, se encuentra en las heces de los convalecientes de disentería y se multiplica, cuando establece relaciones recíprocas con las bacterias disentéricas. Fue denominado bacteriófago. En la actualidad, cuando el fenómeno descrito se ha encontrado no sólo en las bacterias, sino

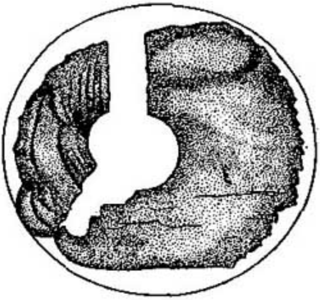


Fig. 44. Acción lisante del bacteriófago en un medio sólido

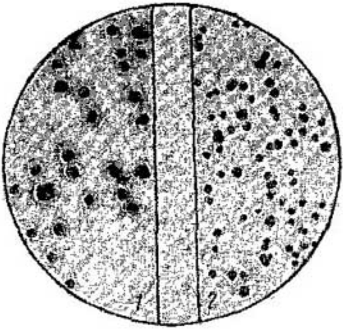


Fig. 45. Colonias de bacteriófago en cápsulas de Petri con medio nutritivo, sembrado de E. coli:

1 — colonias grandes; 2 — colonias diminutas

también en los actinomicetos y en las algas verdeazuladas, se ha considerado que era conveniente cambiar el término de "bacteriófago" por el de "fago".

El fenómeno de la bacteriofagia se observa fácilmente, no sólo en medios nutritivos líquidos, sino también en los sólidos. Si en una cápsula de Petri, con medio de cultivo sembrado, se ponen unas gotas del fago correspondiente, a alta concentración, se observará que, al día siguiente, en los lugares en que se aplicó el fago no se observa desarrollo del cultivo (fig. 44).

Si se agrega al cultivo una concentración menor de fago, se observan zonas libres del desarrollo de bacterias (colonias de fagos), que se han formado como resultado de la destrucción de las bacterias únicamente en los lugares en que se depositaron los corpúsculos de fago (fig. 45). Estas zonas de lisis son denominadas por los autores franceses "taches vièrges" (manchas vírgenes). En Alemania se las llama "Löcher" (calvas).

Las investigaciones de F. d'Hérelle acerca del fago significaron el comienzo de un estudio más detallado de esta rama de la Microbiología.

Propiedades fundamentales de los fagos. *Morfología.* La forma de los fagos se asemeja a la de los renacuajos o a la de los espermatozoides (fig. 46). La cabeza de los fagos consta de una envoltura, rellena de un contenido granuloso. Las dimensiones de la cabeza del fago de las bacterias, que se han estudiado, oscila entre los límites de 47 y 104 milimicras, la parte de la cola es de 10 a 225 milimicras. La cabe-

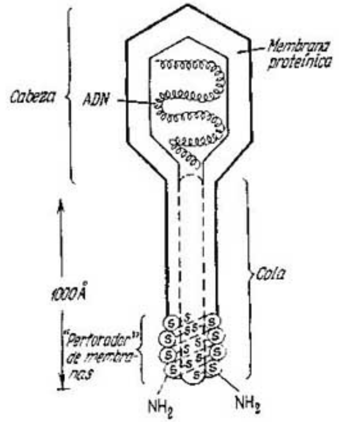


Fig. 46. Esquema de la estructura del bacteriófago

za del fago de la E. coli tiene un tamaño de 65 a 95 milimicras y la cola de 25 a 100 milimicras. Los fagos de las algas verdeazuladas no tienen cola.

Al estudiarse en cortes extrafinos los corpúsculos de fago, se ha demostrado que la cabeza consta de una envoltura doble: una pared exterior y una membrana interior fagoplasmática, dentro de la cual se halla encerrado el contenido de la cabeza.

Composición química. La compleja estructura de los componentes orgánicos del fago y de las bacterias correspondientes son diferentes. El contenido de la cabeza del fago se halla formado por ADN, que tiene una estructura espiral y se caracteriza por su elevada polimerización. El ADN del fago se diferencia del de las bacterias por su peculiar estructura química. Con ayuda del shock osmótico (disminución brusca de la concentración salina), el ADN se libera de las partículas del fago y se forman sombras de fago. El peso molecular del ADN del fago de la E. coli es de 25.000.000.

Además, el fago de la E. coli contiene proteínas, que se encuentran en la cubierta de la partícula del fago y una cantidad reducida de lípidos. La cantidad de proteínas oscila entre el 50 y el 60%, la del ácido desoxirribonucleico, entre 40 y 50% y la de los lípidos (en forma de grasas neutras), entre 1,7 y 2,6%. En los fagos de otras bacterias estas proporciones varían.

Resistencia. La resistencia de los fagos a las acciones químicas y físicas es superior a la de las bacterias correspondientes. Los fagos resisten grandes presiones (hasta 6.000 atmósferas); son resistentes a la acción de la energía radiante; conservan su actividad en presencia de un pH que varía entre 2,5 y 8,5. En ampollas cerradas el fago conserva sus propiedades líticas durante 5 a 6 y aún hasta 12 y 13 años. Conservado en glicerina, el fago también mantiene su actividad durante un tiempo relativamente largo. Por otra parte, junto a su resistencia relativamente elevada a los factores que se han mencionado, el fago sucumbe rápidamente bajo los efectos de la ebullición, de los ácidos, de la luz ultravioleta y de las substancias químicas desinfectantes. Por su resistencia, los fagos ocupan un lugar intermedio entre las formas vegetativas de bacterias y las esporas.

Algunas substancias (timol, cloroformo), así como los llamados tóxicos de los fermentos (cianuros, fluoruros, dinitrofenol) no influyen sobre los fagos, pero ejercen una acción mortal sobre las bacterias o detienen su desarrollo. Estos preparados se utilizan para conservar los fagos en los cultivos y exterminar las bacterias, los actinomicetos y los hongos.

Especificidad de la acción de los fagos. Numerosas investigaciones han demostrado que los fagos poseen una especificidad muy marcada, no sólo en cuanto a la especie, sino también en cuanto al tipo de bacteria. El fago de las bacterias agentes del tifus abdominal se desarrolla a cuenta de las mismas, el del de la disentería, a costa de las bacterias correspondientes, etc. Sobre otras especies u otros tipos de bacterias, dichos fagos, en su mayoría, no actúan. Los tipos T1, T3 y T7 de fagos de la E. coli forman, en los medios sólidos, grandes colonias, mientras que los tipos T2, T4 y T6, las forman pequeñas. Estos tipos también se diferencian entre sí por su morfología. Los fagos poseen una gran capacidad de adaptación, pudiendo "acostumbrar" a un fago de determinada especie a que actúe sobre otras especies de bacterias, mediante resiembras progresivas y consecutivas.

Clasificación de los fagos. Partiendo de los conceptos actualmente admitidos acerca de la naturaleza de los fagos como seres vivos, surge, naturalmente, la necesidad de introducir en la práctica una taxonomía (clasificación). No obstante, hasta hoy, este problema se halla sin resolver. Se han propuesto muchos principios diferentes para la clasificación de los fagos, teniendo en cuenta su tamaño y morfología, su composición química, su capacidad para reaccionar con los sueros antifágicos en reacción de neutralización, su acción específica sobre diferentes especies y tipos de bacterias y otros caracteres. Sin embargo, todos esos caracteres son inconstantes y no sirven de criterio para elaborar una clasificación de los fagos, siguiendo el principio de la nomenclatura binaria de Linneo.

Mecanismo de la acción recíproca entre fagos y bacterias. El fenómeno de la bacteriofagia depende de la edad del cultivo, de la concentración de las bacterias, de la actividad del fago, del grado de fagorresistencia que posean las bacterias, de la composición del medio de cultivo, de la temperatura y de otros factores.

Las partículas del fago, al ponerse en contacto con el cuerpo de las bacterias, son adsorbidas en la superficie de estas últimas (fig. 47).

La adsorción del fago en la superficie de las células bacterianas se efectúa como resultado de la reacción mutua que tiene lugar entre los grupos amínicos de las proteínas, localizadas en la parte periférica de la cola del fago y los grupos carboxílicos, que poseen una carga negativa, situados en la superficie de las células bacterianas.

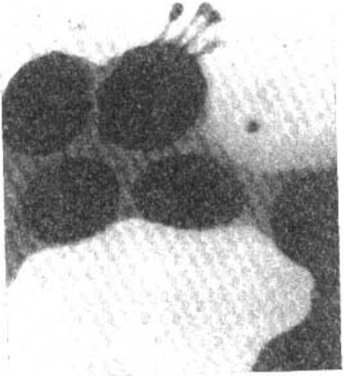


Fig. 47. Acciones recíprocas entre el fago y las células del estafilococo dorado

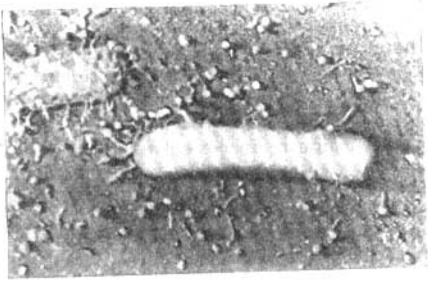


Fig. 48. Célula bacteriana destruida por los fagos. Multiplicación de los fagos

Se distinguen dos fases de adsorción, una reversible y otra irreversible. *La fase reversible* se caracteriza porque, durante la misma, es posible separar de la célula bacteriana las partículas del fago que se han fijado, mediante su agitación enérgica o mediante la disminución brusca de la concentración de iones. Las partículas del fago, que, de esta manera, se ponen en libertad, conservan toda su vitalidad.

Esta fase de adsorción depende de numerosos factores (composición y viscosidad del medio, temperatura). En el agua destilada no tiene lugar la adsorción del fago, mientras que la presencia de iones bivalentes (Ca** y Mg**) estimula el proceso de adsorción.

También el triptófano y la isoleucina son substancias que estimulan la adsorción. Los citratos, el indol y otras substancias, suspenden el proceso de adsorción del fago.

Después de la primera fase de adsorción comienza la segunda, *irreversible*, durante la cual el fago ya no se separa del cuerpo bacteriano. Gracias a la presencia de un fermento del tipo de lisozima, el fago penetra en el cuerpo bacteriano, a través de una abertura que se produce en la envoltura de la bacteria.

Según los resultados obtenidos en numerosas investigaciones, el fago se adsorbe por la bacteria por el extremo de su cola, que penetra a través de la envoltura bacteriana, después de lo cual, los gránulos de la cola y el contenido de la cabeza, bajo la forma de una espiral fuertemente arrollada de ADN, se transfunden al interior de la bacteria, mientras que la cubierta del fago queda al exterior, bajo el aspecto de una "funda". El ADN del fago, que penetra en la bacteria, inhibe la función genética del ADN bacteriano y condiciona la síntesis de partículas del fago. Este proceso se verifica siguiendo una pauta determinada. Una vez transcurrido el período de latencia, comienza la formación de fagos en la célula bacteriana y la ruptura de la envoltura de ésta (fig. 48). Todo el ciclo de desarrollo del fago se realiza durante 30-90 minutos. El mecanismo de las relaciones recíprocas del fago con la célula de la bacteria, que acabamos de describir, se denomina *lisis bacteriana desde el interior*, cuando tiene lugar la ruptura de la membrana, la liberación del fago y la disolución de la bacteria. *La lisis de las bacterias desde el exterior*, no se acompaña de la formación de nuevos fagos y consiste en que, por la acción de los diversos fermentos líticos de la gran cantidad de fagos (más de 100) que se adsorben en diferentes lugares de la bacteria, se produce la disolución de la cubierta de esta última y la lisis bacteriana.

Por el carácter de sus relaciones recíprocas con las células bacterianas, se admite la existencia de fagos virulentos, de fagos moderados y de un grupo intermedio de fagos.

Los fagos virulentos condicionan la formación de nuevos fagos y la lisis de las células bacterianas.

El ácido nucleico del fago, al penetrar en la célula bacteriana, provoca la transformación de las estructuras proteínicas de la misma en las correspondientes partículas del fago. Este proceso se verifica

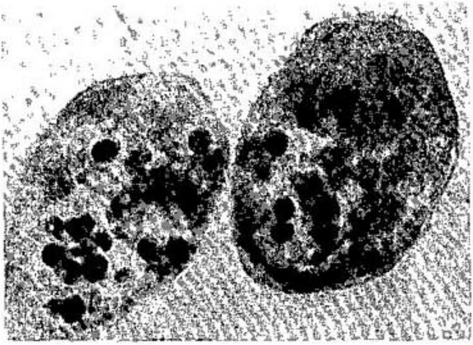


Fig. 49. Cortes ultrafinos de células de E. coli, infectadas con bacteriófagos

bajo la influencia de los sistemas enzimáticos de las bacterias. Se admite que la síntesis del ácido nucleico y de las proteínas del fago se efectúa a partir de combinaciones de reducido peso molecular de la célula y no de componentes complejos ya existentes.

En las bacterias infectadas por el fago (fig. 49), durante cada minuto se forman 7-8 partículas de éste.

La penetración del fago en la célula no va siempre acompañada de su desintegración. En muchos casos, la reacción recíproca entre el fago y la bacteria conduce a la formación de los llamados cultivos lisogénicos, en los cuales se conservan, tanto los fagos, como las bacterias. Tal coexistencia de los dos sistemas vivos puede prolongarse durante mucho tiempo. Las bacterias se convierten en portadoras de partículas de fago, adquiriendo una resistencia (fagorresistencia) incluso contra fagos virulentos. El estado de *lisogenia* se produce por *los fagos moderados*. El ADN de los fagos moderados es semejante por su estructura al ADN de las bacterias, a consecuencia de lo cual se produce la adaptación mutua entre el ADN del fago y el ADN de las bacterias.

El grupo intermedio de los fagos comprende los mutantes de fagos moderados, con ayuda de los cuales se produce la pérdida de la capacidad lisogénica y se forman mutantes de fagos virulentos, que poseen una virulencia reducida.

El fago representa un factor potente de la variabilidad de las bacterias y de los actinomicetos. Bajo su influencia tiene lugar *la transducción* (ver el capítulo "Genética de los microorganismos") y *la lisogenización*, gracias a la cual las bacterias adquieren la propiedad lisogénica. Al infectarse las cepas sensibles de bacterias con fagos moderados, una parte de las células bacterianas se lisa, dando lugar a la formación de fago vegetativo, mientras que la otra parte de las células sobrevive, convirtiéndose en lisogénicas. En las bacterias lisogénicas, el fago moderado se convierte en profago, que carece de la propiedad de provocar la lisis de las bacterias. Las bacterias lisogénicas, que se han generado como resultado de la lisogenización, durante mucho tiempo continúan como portadoras de fagos y adquieren inmunidad contra el mismo tipo de fago. La relación entre la cantidad de células lisógenas, generadas al infectarse el cultivo con un fago moderado y la cantidad total de células infectadas, se denomina frecuencia de la lisogenización. La frecuencia de la lisogenización depende de las condiciones en que se ha verificado la infección y de la estructura genética del fago. Las temperaturas bajas favorecen la lisogenización, mientras que las elevadas la inhiben.

Además de la formación de nuevas variedades de bacterias, que poseen una elevada capacidad de adaptación, el fago desempeña un papel importante en la evolución de las mismas. A su vez, las nuevas formas constituyen la fuente de formación de variedades modificadas, proceso que ocurre incesantemente en la Naturaleza.

En la actualidad, el fago se utiliza muy frecuentemente como modelo para el estudio de cuestiones de Genética, con ayuda del cual se pueden diferenciar con exactitud los procesos de variabilidad y de herencia.

En el organismo humano, el fago actúa, en muchos casos, sobre las bacterias, de tal manera, que modifica las cualidades patógenas de éstas, reduce su virulencia y toxigenicidad, disminuye la intensidad de su acción como estímulos nocivos y, de esta manera, contribuye a que las fuerzas defensivas del organismo puedan liberarse por completo de los agentes etiológicos de la infección.

Naturaleza del fago. N. Gamaleya sostuvo que la capacidad de reproducción y de adaptación, la estructura corpuscular y otras propiedades peculiares de los seres vivos, dan derecho a incluir los fagos entre los virus. F. d'Hérelle consideraba, que el fago pertenecía a los seres acelulares. La teoría que afirma que el fago procede de los virus es la que tiene más fundamento. Los fagos se emplean mucho en la Medicina práctica (para la profilaxis, el tratamiento y el diagnóstico de las enfermedades infecciosas), y los sueros antifágicos para la lucha contra los fagos en los cultivos industriales, empleados en la preparación de vacunas y de antibióticos.

En la actualidad tiene interés la cuestión del origen de los fagos (exógeno o endógeno). El estudio del fenómeno de la lisogenia ha permitido aclarar que, en las bacterias lisogénicas, el fago se encuentra en una forma peculiar, que ha recibido la denominación de profago. Esta estructura del fago penetra en el aparato nuclear de la célula y la transforma en bacteria lisogénica. El profago no posee propiedades infecciosas. Se supone que el estado de lisogenia surge como resultado de la unión de los determinantes hereditarios del fago y de la bacteria. Esta unión es firme y se altera bajo la acción que ejercen los rayos ultraviolados, las radiaciones ionizantes y los mutágenos químicos sobre la bacteria lisogénica. Bajo la influencia de estos factores, denominados inductores, el profago pasa a transformarse en fago vegetativo, al mismo tiempo que las bacterias pierden su estado lisogénico.

Difusión de los fagos en la Naturaleza. Los fagos se hallan extensamente difundidos en la Naturaleza. Por doquier, donde existen bacterias, sea en un organismo animal, en sus secreciones, en el agua, en las aguas residuales o en los cultivos de museos bacteriológicos, pueden darse las condiciones para el desarrollo de los fagos. Se han encontrado fagos específicos en el intestino de los mamíferos, de las aves, del hombre y, también, en los tumores cancerosos de las plantas, en los tubérculos de diferentes plantas y las leguminosas. Se ha aislado fago de la leche, de las verduras y de los frutos.

El agua de los ríos, de los mares y de las aguas residuales contienen en abundancia, con bastante frecuencia, fagos correspondientes a diferentes microorganismos y, entre ellos, algunos patógenos (vibrión colérico, bacterias del tifus abdominal, de los paratifus y de la disentería).

La fuente principal de origen de fagos contra las bacterias patógenas son los enfermos (personas y animales), los portadores de gérmenes y los convalecientes. En las personas enfermas se puede encontrar el fago, no sólo en el contenido intestinal, sino también en la orina, la sangre, los esputos, la saliva, el pus, la secreción nasal, etc. Sobre todo, se puede aislar con facilidad el fago durante el período de convalecencia. El fago se utiliza para determinar la especie y el tipo a que pertenecen los cultivos aislados. Este método se ha denominado fagodiagnóstico.

El hallazgo de diversos fagos contra bacterias patógenas en el medio exterior (agua y terreno) significa que en el territorio en cuestión existen enfermos (personas o animales), que eliminan los correspondientes agentes etiológicos de la enfermedad o sus fagos, y se puede utilizar como una característica complementaria del estado sanitario-epidémico de las fuentes de suministro del agua y del terreno.

El aislamiento de fago en los materiales que se someten a investigación se realiza siguiendo métodos especiales, bien directamente, bien después de lograr su enriquecimiento. F. Sergienko, G. Katznelson y M. Sotton, V. Timakov y D. Goldfarb, han elaborado métodos que permiten determinar rápidamente la presencia de bacterias patógenas en el medio exterior, con ayuda de la reacción de elevación del título del fago específico (RFTF).

Obtención del fago y determinación de su actividad. El fago se obtiene mediante la adición, en los reactores con cultivos en caldo, de un fago especial de producción, manteniéndolo a 37° C durante 24 horas y filtrándolo después. Se comprueba la pureza y esterilidad del filtrado y se determina su inocuidad y actividad (grado de acción).

Importancia práctica de los fagos en Medicina. Partiendo de los datos obtenidos, acerca del mecanismo de acción de los fagos, se les ha empleado, con fines profilácticos y curativos, en casos de disentería, de tifus abdominal y paratifus, cólera, peste, infecciones producidas por las bacterias anaerobias, por estafilococos, por estreptococos y en otras enfermedades.

Fagoprofilaxis y fagoterapia. Estos métodos se llevan a cabo en combinación con otros mediante:

Los fagos antidisentéricos polivalentes y el anticolérico, que se emplean con fines profilácticos y terapéuticos;

El fago contra el tifus abdominal, que se prepara contra las cepas O y Vi de la bacteria tífica, que se emplea en casos de indicaciones epidémicas con fines profilácticos;

Los fagos anaerobios introducidos en terapéutica para el tratamiento de la infección gaseosa anaeróbica;

Un difago (antiestafilocócico y antiestreptocócico) que se emplea para la profilaxis y tratamiento de las heridas supuradas.

Para el empleo de los fagos en la práctica se tiene en cuenta el grado de fagosensibilidad del agente etiológico de la infección.

La bacteriofagia se utiliza para el diagnóstico de algunas enfermedades infecciosas. Con ayuda de fagos especiales se determina la especie y el tipo de bacteria aislada del grupo tifodisentérico, de estafilococos, de la peste, del cólera, etc.

Los fagos producen frecuentemente grandes daños en la industria de la producción de antibióticos y de productos lácteos ácidos, a consecuencia del efecto inhibidor que causan sobre los microorganismos útiles.

En la actualidad, a consecuencia de la introducción de los antibióticos en la práctica, la fagoterapia de las enfermedades infecciosas se aplica de manera limitada y la fagoprofilaxis se utiliza, únicamente, siguiendo indicaciones epidémicas y en casos de un reducido número de infecciones (disentería, tifus abdominal y cólera).

En relación con el desarrollo de la Microbiología cósmica, los cultivos lisogénicos se emplean en calidad de detectores de irradiación, bajo cuyo efecto el fago moderado se transforma en forma vegetativa, con la consecutiva lisis de las bacterias y la liberación de fagos maduros. Así, por ejemplo, en la segunda nave cósmica soviética "Vostok 2", se encontraban cepas lisógenas de E. coli, que poseían una gran sensibilidad a las radiaciones ionizantes. Bajo la influencia de la acción de un roentgen, dicha cepa adquiría la capacidad de producir fago vegetativo, mientras que las bacterias no lisógenas resistían, sin sufrir profundas modificaciones, miles y decenas de miles de roentgens. Para la investigación del espacio cósmico se utilizan no sólo fagos, sino también otros virus.

Genética de los microorganismos

En la historia del desarrollo de la Genética (ciencia que se ocupa de la herencia y de la variabilidad de los microorganismos) se pueden distinguir tres períodos. En el primer período, que se refiere a la segunda mitad del siglo XIX, tuvo lugar el aislamiento y la descripción de algunas especies de microorganismos. El segundo período (1900-1940) se caracterizó por el descubrimiento y el estudio de enorme cantidad de variedades de bacterias, que se distinguían entre sí por toda una serie de caracteres. A partir de 1940-1944, se inicia el tercer período, cuyo rasgo característico es la sistematización de los datos obtenidos y el desarrollo impetuoso de la genética de las bacterias y de los virus, que tanta importancia tiene para la teoría y la práctica.

La historia del desarrollo de nuestros conocimientos acerca de la variabilidad de los organismos representa la lucha de dos concepciones filosóficas en Biología: la materialista y la idealista. La esencia de esas concepciones consiste en que una de ellas, la idealista, sostenía la tesis de la constancia de las especies, engendradas por el creador (Aristóteles, Linneo y otros), mientras que los partidarios de la otra concepción, la materialista, defendían la doctrina de la evolución de los seres vivos (Demócrito, J. Lamarck, Ch. Darwin y otros).

También en la Microbiología unos investigadores (F. Kohn, R. Koch y otros) mantenían las posiciones del *monomorfismo*, según el cual, los microorganismos poseen la constancia de sus cualidades y especies. Otros invesitigadores enunciaban la concepción que fue denominada *pleomorfismo*, que admitía una gran amplitud en la variabilidad y formación de las especies (G. Buchner, W. Tsopf, C. Nägeli, I. Mechnikov, L. Pasteur, L. Tsenkovski, M. Beijerinck y otros). Durante la segunda mitad del siglo XIX, tuvo lugar una enconada lucha entre el monomorfismo y el pleomorfismo, que terminó con la victoria del monomorfismo.

Por aquel tiempo, la doctrina monomorfista, a pesar de su base teórica incorrecta, jugó un papel positivo, ya que permitió investigar las propiedades específicas de los microorganismos, elaborar métodos técnicos de diagnóstico de laboratorio y descubrir y estudiar los agentes etiológicos de numerosas enfermedades infecciosas. No obstante, en el proceso de desarrollo de la Microbiología, se fueron acumulando hechos que atestiguaban las variaciones diversas de los microorganismos.

El monomorfismo, una vez agotado su lado positivo, se convirtió en un dogma inerte de tendencia metafísica en la Microbiología, teniendo que ir abandonando, poco a poco, sus posiciones a la concepción contemporánea, que representaba la doctrina de la evolución y que explicaba correctamente las causas de la transformación de las formas vivas. Según Ch. Darwin, la evolución de todos los grupos de organismos se realiza a través de la evolución de su adaptación a las condiciones del medio. Por consiguiente, un importantísimo factor en el proceso de la evolución es el carácter adaptativo de la variabilidad de los organismos. He aquí por qué las concepciones antidarwinistas de todos los matices no pudieron conmover la doctrina de la evolución de Darwin, ni, tampoco, la teoría mecanolamarckiana, según la cual el proceso de la evolución se consideraba como el resultado directo de la reacción del organismo a las influencias físico-químicas del medio. Según las afirmaciones de los mecanolamarckistas, la influencia prolongada de los factores del medio externo llega a provocar modificaciones de los organismos, con la particularidad de que esas modificaciones se convierten en hereditarias. De aquí que afirmen la posibilidad de la herencia de caracteres favorables adquiridos, pero sin explicar por qué el organismo reacciona adecuadamente a las influencias del medio exterior. En realidad, el organismo está adaptado al medio, porque se modifica adaptándose adecuadamente. El mecanolamarckismo reconoce la fuerza interior de la racionalidad en calidad de propiedad fundamental de los organismos vivos y, con ello, se aproxima al idealismo. Sus partidarios contemporáneos no aportaron nada nuevo a la Ciencia acerca de la evolución de los organismos.

Al comienzo del desarrollo de la Genética, surgió la teoría del neodarwinismo de A. Weismann, quien, sin negar la doctrina de Darwin, exageró el papel de la selección natural y expuso una hipótesis basada en la "Omnipotencia" de la selección. Weismann consideraba al organismo como un mosaico de partes y al genotipo, o base hereditaria del organismo, como un mosaico de determinantes independientes. En opinión de A. Weismann, entre los determinantes existe una lucha por la existencia, a consecuencia de la cual se produce "la selección rudimentaria", que determina los procesos de variabilidad y evolución de las especies.

Un desarrollo de la teoría de Weismann representa la concepción de G. Lotsi, quien intentó demostrar que la evolución podía ser explicada por una recombinación del complejo de genes existentes. Las nuevas especies se consideran como la consecuencia del cruce de formas existentes o que existieron, sin que se produzca ninguna modificación de los genotipos. Esa hipótesis recibió la denominación de "teoría de la evolución con constancia de las especies".

La teoría de la mutación de De Fries (1901) explica la aparición de nuevas formas, como consecuencia de mutaciones, que se producen de manera autónoma, independientemente del medio, en un período premutacional, cuando en el organismo se acumulan factores internos o fuerzas "creadoras". Las nuevas especies que se forman como resultado de la mutación sufren, ulteriormente, la influencia eliminadora de la selección. El carácter idealista de esta concepción consiste en que la capacidad de adaptación de las especies a las condiciones de existencia resultan ser, no la consecuencia de la selección natural, sino el resultado del proceso mutacional creador de por sí de las formas armónicas.

VARIABILIDAD DE LOS CARACTERES FUNDAMENTALES DE LOS MICROORGANISMOS

Variabilidad de los caracteres morfológicos. Bajo la influencia de los factores físicos y químicos, algunas bacterias adquieren la forma de grandes esferas, de filamentos engrosados, de formaciones piriformes o ramificaciones que recuerdan los micelios de los hongos. Las bacterias acidoacéticas, sometidas a la temperatura de 41° C, forman fácilmente filamentos muy largos y muy engrosados, los cuales, cultivados a la temperatura apropiada para esas bacterias, vuelven a adoptar la forma típica de bacilos.

N. Gamaleya observó variaciones morfológicas en diversos microbios, que consistían en la generación de formas esféricas gigantes, ameboides, filamentos engrosados, etc., dándole a este fenómeno la denominación de *heteromorfismo*, cuya esencia estriba en la adaptación de las bacterias a condiciones insólitas de existencia.

El heteromorfismo se produce fácilmente bajo la influencia de las sales de litio, de los fagos, de la cafeína, de las sulfamidas, de los antibióticos, de diferentes radiaciones y, también, por otros muchos factores.

El fenómeno del heteromorfismo se observa, con relativa frecuencia, cuando envejecen los cultivos. En la fig. 50 se muestran formas alargadas de cocos (1), filiformes de E. coli (2) y filamentosas y ramificadas de micobacterias tuberculosas (3-4). En las figs. 51 y 52, se ven formas de porra, filiformes, otras semejantes a levaduras o cocoideas de corinebacterias diftéricas. La variabilidad morfológica más acentuada se ve, con mayor precisión, en los micoplasmas y en las formas L de bacterias.

También sufren variaciones muchos otros caracteres (afinidad por las substancias colorantes, formación de flagelos, de pestañas, de esporas, de cápsulas y la estructura del aparato nuclear).

Hay que llamar la atención sobre el hecho de que cualquier alteración de los caracteres morfológicos se acompaña de modificación de las propiedades fisiológicas. Por este motivo, resulta condicional la subdivisión de los tipos de variabilidad de las bacterias en morfológicas, culturales, fermentativas, biológicas, etc., aunque esto se

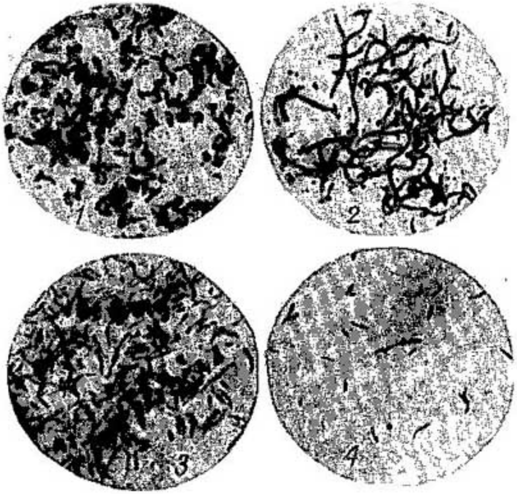


Fig. 50. Variabilidad de la morfología de las bacterias:

1 — formación de células alargadas; 2 — células filiformes de E. coli; 3 — células filiformes de micobacterias tuberculosas; 4 — ramificación de las micobacterias tuberculosas

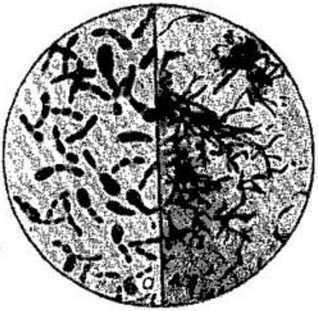


Fig. 51. Corinebacterias diftéricas:

a — formas parecidas a matraces; *b* — células filiformes

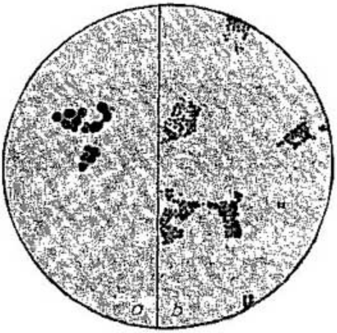


Fig. 52. Corinebacterias diftéricas:

a — células levuriformes; *b* — formas semejantes a cocos

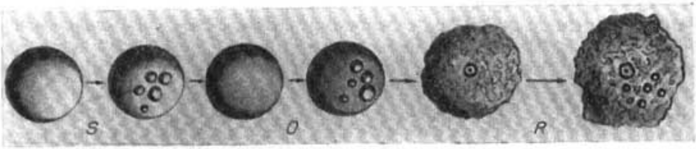


Fig. 53. Variación de la forma de las colonias durante el proceso de la disociación bacteriana:

S — forma lisa; O — forma turbia; R — forma rugosa

hace con el objeto de explicar de una manera más demostrativa el diverso material que se conoce referente a esta cuestión.

Variaciones de las propiedades culturales. Junto a las variaciones morfológicas de los microorganismos, frecuentemente se observan también modificaciones de sus propiedades culturales.

En 1920-1924, P. H. de Kruif y J. Arkwright y, posteriormente, otros investigadores, demostraron que los cultivos de una misma especie bacteriana pueden diferenciarse entre sí. Al sembrar un cultivo puro en un medio sólido, se forman dos tipos fundamentales de colonias, distintas por su forma: 1) lisas o formas S (del inglés smooth-liso,) y 2) rugosas o formas R (del inglés rough-rugoso).

Entre esos dos tipos de colonias existen asimismo formas transitorias inestables, más corrientemente formas 0 (fig. 53). Las diferencias entre las formas S y las formas R no se limitan sólo al aspecto de las colonias, sino que comprenden también otros caracteres. Este tipo de variabilidad recibió la denominación de *disociación* (tabla 8). En algunos casos se observa la formación de colonias hijas (fig.54).

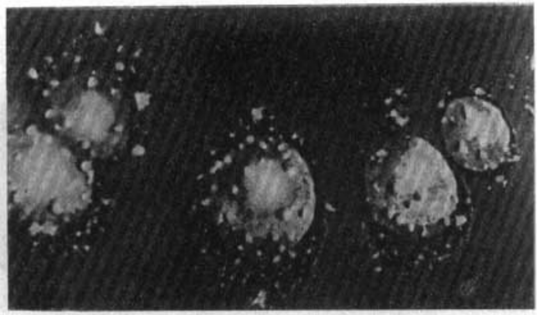


Fig. 54. Formación de colonias hijas durante el proceso de variación del estafilococo dorado

También se distinguen otras formas: colonias D, enanas (de dwarf), G (de gonidial), que aparecen en la superficie o en el borde de colonias normales, y colonias L.

Tabla 8

Propiedades de las células de formas S y R

Formas S	Formas R
Enturbiamiento regular cuando crecen en caldo	Crecen en caldo formando un precipitado
La suspensión en solución de NaCl al 0,85% es homogénea y estable	La suspensión en solución de NaCl al 0,85% se precipita
Crece homogénea y abundantemente en cultivos de agar inclinado	Crecimiento en agar: compacto, seco y rugoso
Las colonias son lisas, regulares y convexas	Las colonias son rugosas, irregulares y aplastadas
Las colonias forman nódulos hijos	Raramente forman nódulos hijos
Las especies movibles poseen flagelos	En las especies movibles pueden faltar los flagelos
En las especies capsuladas se desarrollan bien las cápsulas	No forman cápsulas
Bioquímicamente son activas	Menos activas bioquímicamente
Poseen antígenos completos	Lo más frecuente es que posean antígenos no específicos
Contienen un polisacárido específico	El polisacárido es inespecífico
En suero inmune forman un precipitado grumoso, friable	En suero inmune forman un precipitado de granos finos
En la mayoría de las especies patógenas hay un estadio virulento	Carece de estadio virulento o lo tiene muy débil
Ordinariamente se eliminan durante el período agudo de enfermedad	Se presentan, predominantemente, en las formas crónicas de enfermedad y en los portadores de gérmenes
Sensibles al fago.	Menos sensibles al fago
Células con morfología normal	Hay tendencia a la generación de formas cortas y cocoideas.
En suero S inmune pueden transformarse en formas O y R	No se modifican en el suero S inmune
No se disocia en suero R inmune.	Se disocia en suero R inmune
Se fagocita débilmente	Se fagocita con facilidad

Algunos microbiólogos consideraron que todas las diversas formas de variabilidad podían incluirse en la disociación, que sería la única manera de variabilidad microbiana, conceptuando ese proceso de movimiento como un círculo cerrado del ciclo individual de desarrollo de las bacterias:

$$\begin{tikzcd}
 & S \arrow[dl] \arrow[dr] & \\
R \arrow[dr] & & O \arrow[dl] \\
 & M &
\end{tikzcd}$$

Según P. Hedley, existen tres formas fundamentales, que pasan de una a otra siguiendo un orden determinado, regular: M (mucosa), S (lisa) y R (rugosa). La disociación se considera no como un fenómeno de la variabilidad, sino como el ciclo normal de desarrollo de las bacterias.

La variabilidad en las exigencias de metabolitos. Bajo la influencia de los antibióticos y de otras substancias quimioterápicas, de los rayos-X, de las radiaciones ultravioladas y de otros agentes, surge en algunos microorganismos la necesidad de recibir determinados aminoácidos, factores de crecimiento, que *no* necesitaban los cultivos de origen. Tales variantes, que exigen para su desarrollo determinadas condiciones, se denominan *auxotróficas*, a diferencia de las cepas originales, que se denominan *prototróficas*. Por consiguiente, *las auxotróficas* se distinguen de las prototróficas en que en ellas, una parte de los procesos metabólicos está bloqueada y han perdido la posibilidad de sintetizar los metabolitos que les son indispensables. Así, por ejemplo, después de haber sometido a la acción de los rayos X la E. coli, la cepa en cuestión exige para su desarrollo una gran cantidad de factores de crecimiento (hidrolizado de caseína o extracto de levaduras), mientras que la cepa original puede desarrollarse en un medio sintético, sin aminoácidos ni vitaminas (medio mínimo). Las variedades auxotróficas han perdido la capacidad de sintetizar la leucina o la vitamina B_1 y su cultivo depende de la presencia de determinado substrato que contiene leucina o vitamina B_1.

Uno de los procedimientos para descubrir la presencia de variedades auxotróficas consiste en el empleo de penicilina, la cual ejerce una acción bactericida únicamente sobre las células que se encuentran en estadio de división. También puede lograrse el bloqueo del triptófano, del ácido antranílico y de otros factores.

Los factores físicos y químicos pueden inducir a diferentes variaciones de la capacidad de síntesis de metabolitos importantes en los cultivos bacterianos. Estas variaciones se producen bajo la influencia de los mecanismos de la información genética realizada por el ADN o el ARN.

Variabilidad de las funciones enzimáticas. La variabilidad de los microorganismos no se limita a su morfología, sus dimensiones y sus caracteres culturales, sino que abarca también a otras cualidades. Tiene un especial interés teórico y práctico la variabilidad de las facultades fermentativas de las bacterias y su adaptación a los cambios de las condiciones del medio interno y externo.

J. Wortman (1882) y E. Duclaux (1883, 1899) demostraron variaciones de la génesis de los fermentos en los microorganismos, bajo la influencia del medio en que éstos habitan.

En 1906 M. Neisser y en 1907 R. Massini revelaron la existencia en la E. coli de una variante que no fermenta la lactosa y que denominaron E. coli mutabile. A este propósito observaron un fenómeno interesante. Al sembrar cultivos de esta variante en el medio de Endo, que contiene lactosa, las bacterias se desarrollaban formando colonias incoloras, incapaces de fermentar la lactosa; no obstante, pasados algunos días, en la superficie de esas colonias aparecieron pequeñas colonias hijas, de color rojo, compuestas de individuos de E. coli, capaces de fermentar la lactosa.

Si se efectúa una resiembra del cultivo de colonias hijas en medio de Endo, se puede comprobar que aparecen únicamente colonias de E. coli coloreadas en rojo, debido a que fermentan la lactosa, mientras que, si en el mismo medio se siembran colonias madres de E. coli, vuelven a desarrollarse colonias incoloras, que no fermentan la lactosa, y colonias hijas de bacterias que fermentan ese azúcar. Esta regla se repite infinitamente al realizar sucesivas resiembras, con el mismo resultado.

En 1910, R. Burri demostró que la E. coli puede adquirir la capacidad de fermentar la sacarosa. Siguiendo el método del "aprendizaje", se obtuvieron cepas de salmonellas del tifus abdominal adaptadas a la dulcita, la sacarosa, la ramnosa y la rafinosa.

Formas adaptivas semejantes se han obtenido de los estreptococos y de las bacterias y bacilos acidolácticos con respecto a las fuentes nutritivas, tanto del carbono, como del nitrógeno y las sales. N. Krasilnikov obtuvo diferentes formas de adaptación entre los actinomicetos. Algo más difícil es obtener formas de adaptación con enzimas amilolíticas y proteolíticas.

La actividad catalítica de las bacterias puede intensificarse en varias veces, mediante la adición de substratos inductores de la síntesis de fermentos, en condiciones de cultivo adecuadas (determinada concentración de vitaminas, nivel de pH y grado de aireación).

Con el transcurso del tiempo se han acumulado datos que confirman la posibilidad de obtener variantes que han perdido o que han adquirido la capacidad de fermentar diferentes substancias. Así, por ejemplo, se han obtenido levaduras que, al ser cultivadas en presencia de sales del ácido cianhídrico, perdieron la capacidad para formar citocromoxidasa, pero que adquirieron otro mecanismo de oxidación, incrementándose en ellas la cantidad de flavina.

Si a un medio con cultivo de E. coli, que ha perdido la capacidad para asimilar la galactosa, se le agrega ese hidrato de carbono, tiene lugar la suspensión del crecimiento, a consecuencia de la formación de galactoso-1-fosfato en las células de las bacterias.

Mediante la acción de algunas substancias tóxicas sobre las bacterias, se logra hacerles perder la capacidad para producir determinados fermentos. El cultivo de Clostridium perfringens, en un medio con baja concentración de hierro, conduce a la disminución de la capacidad fermentativa de ese microorganismo. De esta manera, también la actividad enzimática sufre variaciones, pudiéndose perder y adquirir; la pérdida de la actividad del fermento puede ser definitiva o pasajera.

Surge la pregunta: ¿ de qué manera la célula bacteriana adquiere las propiedades fermentativas, adaptándose a las nuevas condiciones del medio? Unos investigadores explican la aparición de nuevos fermentos como el resultado de una readaptación, mientras que otros consideran que ese proceso se debe, fundamentalmente, a una mutación y recombinación. La formación de fermentos de adaptación tiene lugar, no solamente a costa de profermentos, que ya existen en la célula, pero que no se manifestaban, sino también, como resultado de la formación de nuevos fermentos que antes no existían en las células.

Bajo la influencia de un metabolito inusitado (inductor o represor) tiene lugar la inducción o la represión de la síntesis de un fermento determinado. La formación de fermentos (proteínas específicas) tiene lugar de acuerdo con los procesos genéticos, que se operan en la célula y que están sometidos a las leyes generales de la síntesis de las proteínas, como resultado de la acción recíproca del ADN y del ARN.

Ofrece un gran interés la cuestión acerca de la posibilidad de formar fermentos de adaptación, no sólo en las células íntegras, sino también en los protoplastos.

La formación y desaparición de los fermentos de adaptación es un fenómeno muy difundido entre los microorganismos, como se ha demostrado en numerosas investigaciones.

La variabilidad de las propiedades biológicas. Una circunstancia muy importante representa el hecho de que en los microorganismos patógenos, bajo la influencia de diferentes factores, se modifica el grado de patogenicidad, al mismo tiempo que se conserva su capacidad para estimular las reacciones de inmunidad, como se observó ya hace tiempo, aunque su consecución fue únicamente lograda, por primera vez, en 1881 por L. Pasteur. Fundándose en este principio, con diferentes modificaciones, se obtuvieron formas modificadas de microorganismos patógenos que, en un comienzo, se denominaron "atenuados" (debilitados) y, más tarde, vacunas vivas. Esta primera etapa de la variabilidad dirigida de las bacterias ejerció una gran influencia sobre el desarrollo ulterior de la Microbiología y de la doctrina de la variabilidad de los microorganismos.

L. Pasteur, trabajando con los gérmenes del cólera de las gallinas, mantuvo cultivos, durante largo período de tiempo, sin resembrar. Cuando comenzó las experiencias de turno para probar los cultivos, quedó sorprendido al encontrarse con que los mismos poseían propiedades poco corrientes. Los microbios del cólera de las gallinas, habían perdido su patogenicidad, pero poseían la propiedad de provocar en las gallinas una inmunidad contra la inoculación de cultivos patógenos del mismo germen. Merced a estas observaciones, L. Pasteur llegó a la conclusión de que, bajo la influencia de distintos factores del medio externo, las bacterias pueden perder sus propiedades patógenas y, al mismo tiempo, conservar su capacidad para producir en el organismo del animal una inmunidad específica.

En 1881, L. Pasteur elaboró un método para la preparación de vacuna viva contra la pústula maligna, vacuna que obtuvo mediante la acción de temperaturas elevadas sobre los cultivos de los bacilos causantes de dicha enfermedad. Cultivados durante 12 a 24 días, a la temperatura de 42-43° C, los bacilos de la pústula maligna perdieron su capacidad para provocar la enfermedad en los animales, mediante su inoculación subcutánea, pero conservaron sus propiedades inmunógenas.

Aplicando el principio general pasteuriano, L. Tsenkovski obtuvo en Rusia, en el año 1883, una vacuna viva contra la pústula maligna, consistente en una suspensión de esporas de bacilos debilitados.

En 1885, L. Pasteur, mediante la inoculación consecutiva intracerebral de 133 conejos, consiguió debilitar el agente causante de la rabia, obteniendo un virus modificado, que fue denominado por él virus fijo ("virus fixe"), el cual resultó inocuo después de su inyección subcutánea y, al mismo tiempo, capaz de impedir el desarrollo de la rabia en el hombre y en los animales, que fuesen mordidos por animales rabiosos.

A. Calmette y A. Guérin, en 1919, en Francia, obtuvieron una variedad de micobacteria de la tuberculosis bovina, mediante prolongadas resiembras, en medio de patata con bilis y glicerina, a la temperatura de 38° C. Las resiembras se practicaban cada 14 días; en el transcurso de 13 años se efectuaron 230. La cepa debilitada de la micobacteria tuberculosa de la especie bovina fue denominada vacuna BCG (de bacilo Calmette-Guérin) empleándosela con éxito en la práctica de la vacunación de las personas contra la tuberculosis.

Partiendo de los principios generales de la variabilidad de los microorganismos, W. Cotton, J. Beck y J. Smith, en los Estados Unidos, obtuvieron, en 1925, como resultado de cultivos realizados durante 6 años en medio de patata, una cepa modificada de brucellas de especie bovina, a la que designaron con el número 19. Este cultivo, que había perdido, en grado notable, sus propiedades patógenas, se viene empleando para la vacunación de personas y animales contra la tuberculosis.

En 1931, G. Girard y G. Robic lograron provocar variaciones profundas y estables de la bacteria de la peste, mediante su cultivo, durante 5 años, en agar-caldo peptonado a la temperatura de 16-20° C. Esta cepa (EV) fue utilizada para la preparación de vacuna viva contra la peste. Su denominación corresponde a las iniciales de una niña, muerta de peste y de la cual había sido obtenido el cultivo.

En 1936, M. Theiler modificó, por el método de Pasteur, el virus de la fiebre amarilla por medio de reinoculaciones consecutivas a ratones blancos (por inoculación intracerebral). Después de 20-30 reinoculaciones, el grado de actividad patógena del virus inicial había aumentado, cuando se practicaba la inoculación intracerebral. mientras que el mismo virus resultó ser completamente inocuo, si se efectuaba la inoculación subcutánea — o intranasal. Para consolidar más firmemente las cualidades conseguidas, se efectuó repetidamente la reinoculación del virus a embriones de pollo. Esta nueva variante resultó ser un preparado muy eficaz (vacuna viva) para la profilaxis específica contra la fiebre amarilla.

Mediante un método de selección, N. Gaiski obtuvo, en 1942, una vacuna viva contra la tularemia, con bacterias tularémicas modificadas como resultado de su envejecimiento. La vacuna resultó eficaz y se emplea con éxito para la vacunación de las personas contra esa infección.

Por el método de la selección de colonias de microorganismos carentes de cápsulas y cultivados en medios especiales, N. Stamatin, M. Stern, N. Guinsburg y A. Tamarin obtuvieron, en 1936-1940, una variante de bacilo de la pústula maligna, sin cápsula, que se emplea en la actualidad, con buenos resultados, para la profilaxis específica. La vacuna de Guinsburg y Tamarin recibió la denominación de IST (Instituto Sanitario Técnico) y ha resultado ser más eficaz que las vacunas de Pasteur y Tsenkovski, empleándosela para la vacunación de las personas y de los animales agrícolas.

Se ha demostrado que en los virus también tienen lugar variaciones de sus propiedades biológicas. Particularmente, en el virus de la gripe se modifica con bastande rapidez la estructura del fermento hemaglutinina, bajo la influencia de la inmunidad adquirida. La aparición del nuevo carácter en el virus de la gripe se manifiesta por la elevación de su virulencia y la aparición de brotes epidémicos de la enfermedad, como ocurrió durante el período de la pandemia de esa infección en 1957, que fue provocada por una nueva variedad del virus de la gripe: el A_2.

Bajo la influencia de diferentes factores, los virus, igual que las bacterias, poseen la propiedad de perder por completo o parcialmente su patogenicidad y conservar sus propiedades inmunogénicas. En ese principio se basan los métodos modernos para la obtención de cepas destinadas a la preparación de vacunas contra diversas enfermedades producidas por virus. En la actualidad se emplean cepas de vacunas, obtenidas de virus vivos, pero debilitados, de la poliomielitis, la parotitis, el sarampión, la gripe, las rickettsias del tifus exantemático y otros. En la práctica veterinaria se emplean, con gran eficacia, vacunas vivas contra enfermedades infecciosas de los animales, como la erisipela porcina, la peste del ganado bovino, la peste porcina y la fiebre catarral de las ovejas.

Bajo la acción del ácido nitroso, de la hidroxilamina y de bases bromuradas, mediante la elevación de la temperatura, la disminución del pH del medio, bajo el efecto de las ondas ultrasónoras, de los rayos ultravioletas o de concentraciones mínimas de ribonucleasa, se logra debilitar las propiedades patógenas de los virus.

Se supone que el debilitamiento de las propiedades patógenas de algunos virus tiene lugar a consecuencia de la modificación de las propiedades nativas del ARN o del ADN. La desaminación de determinados nucleótidos, la despurinización, la sustitución de las bases nitrogenadas, la eliminación de los nucleótidos y otras influencias, pueden condicionar la pérdida de las propiedades patógenas de los virus, sin que pierdan estos últimos su capacidad de multiplicación.

Numerosos investigadores han demostrado de manera indiscutible, que los microorganismos adquieren la resistencia a los medicamentos, que se hacen resistentes a las substancias químicas, al fago y a los antibióticos, con la particularidad de que las nuevas propiedades adquiridas se conservan en las generaciones sucesivas durante largo tiempo.

El mecanismo de la adquisición de la resistencia medicamentosa se explica de distintas maneras. Unos investigadores consideran que la adquisición de la resistencia a los medicamentos tiene lugar como resultado de una selección. A opinión de estos autores, las propiedades de la resistencia existentes en los genes de la bacteria determinan el resultado final. Las bacterias resistentes persisten, mientras que las susceptibles sucumben. Las investigaciones de los microbiólogos, que sostienen otra hipótesis evidencian, que la adquisición de la resistencia a los medicamentos se debe a la influencia del cambio de las condiciones existentes en el medio ambiente. El medio externo, a consecuencia de las continuas modificaciones de su composición, condiciona la aparición de variaciones concomitantes del metabolismo y la selección de los individuos más aptos para adaptarse a las nuevas condiciones del medio. La aparición de la variabilidad depende no sólo de la selección, que se produce gracias a los caracteres preexistentes en los genes, sino también, del resultado de las mutaciones y recombinaciones de todo el aparato de los genes en respuesta a los cambios operados en el medio externo. Ese género de variaciones son estables y se transmiten a las generaciones sucesivas.

Las bacterias tienen la propiedad de adquirir resistencia a las radiaciones ionizantes, por medio de un mecanismo semejante al de la adquisición de la resistencia medicamentosa. Mediante el empleo de substancias radioactivas se han obtenido las más diferentes variantes, que tienen gran importancia práctica, sobre todo, para la obtención de antibióticos; los microorganismos modificados, productores de antibióticos, dan mucho mayor cantidad de substancia activa que las formas originales.

FORMAS DE VARIABILIDAD DE LOS MICROORGANISMOS

1. *Variabilidad no hereditaria intraespecífica.* Este género de variabilidad (modificación) se observa con mucha frecuencia y se produce bajo la influencia de diversos factores relativamente poco acusados del medio en que habitan los microbios, a consecuencia de lo cual, las modificaciones adquiridas no se fijan hereditariamente. Por ejemplo, las cepas de la E. coli que crecen en agar con ricinoleato sódico, forman largos filamentos, mientras que si se agrega cloruro cálcico, las células se hacen muy cortas. La insuficiencia de calcio en el medio provoca un incremento de la esporogénesis y el crecimiento mucoide del bacilo de la pústula maligna. El hierro inorgánico ejerce una acción muy intensa sobre la formación de toxinas. La disminución del oxígeno reduce el grado de pigmentación e incrementa el número de colonias lisas en las micobacterias tuberculosas. La adición de litio al medio de cultivo provoca el desarrollo de microbios con formas singulares, ramificadas, gigantes, esféricas y filamentosas muy finas. La glicerina y la alanina condicionan el polimorfismo de los vibriones coléricos. Los microbios pueden modificar temporalmente su capacidad fermentativa (bioquímica).

Se supone que un ejemplo de variabilidad no hereditaria intraespecífica lo constituyen las formas avisuales. A. Fontes, P. Hauduroy, V. Suknev, V. Timakov, G. Kalina, R. Tulasne y otros, demostraron que muchas bacterias tienen la propiedad de poder convertirse en formas filtrables, que se caracterizan por su resistencia a la acción de factores físicos y químicos y no crecen en las condiciones usuales de cultivo.

V. Suknev y G. Volfertz elaboraron un método de "comederos", con ayuda del cual lograron convertir las formas filtrables en bacterianas. En una cápsula de Petri con medio nutritivo, se siembra el material que se desea investigar, que contiene las formas filtrables y, después, en algunas zonas de la cápsula, se siembran sarcinas o estafilococos. Pasados unos días, alrededor de las colonias grandes de las citadas bacterias, se observa el desarrollo de otras colonias diminutas, originadas a partir de las formas filtrables.

La generación de formas filtrables de bacterias no ofrece duda alguna, habiéndose demostrado en numerosas investigaciones de autores soviéticos y extranjeros. Este proceso se verifica, fundamentalmente, bajo la influencia de condiciones desfavorables de existencia: la acción de antibióticos, de los sueros inmunes, de los fagos, de las bajas temperaturas, de substancias químicas, etc. A consecuencia de ello, en las bacterias se producen modificaciones y perturbaciones de la estructura celular. Las formas filtrables pueden originarse también como resultado del envejecimiento fisiológico de las células microbianas. Entre las formas filtrables, unas revierten a las formas iniciales, al encontrarse en condiciones favorables, mientras que otras adquieren propiedades modificadas, transmisibles por herencia.

De las formas filtrables se originan, mediante regeneración, las llamadas formas G.

En condiciones desfavorables de existencia, algunas especies de bacterias sufren profundas variaciones, con formación de colonias pequeñas peculiares (las colonias L), con una parte central compacta y obscura y otra periférica más friable. Estos microorganismos modificados han recibido la denominación de formas L de bacterias y se originan, por ejemplo, a consecuencia de la acción que ejercen sobre el cultivo la penicilina, el suero inmune, substancias químicas, los fagos, las radiaciones y otros factores desfavorables. La célula microbiana se transforma en una esfera voluminosa, en la que aparecen vacuolas, granos pequeños y grandes, de los cuales, al multiplicarse, se forman las colonias L.

Los micoplasmas generan con gran constancia formas filtrables, que antes, erróneamente, se relacionaban con los virus.

2. *Variabilidad hereditaria intraespecífica.* Las variaciones hereditarias habían sido descritas con diferentes denominaciones: mutación, transformación, conversión lisogénica, transducción, conjugación, etc.

Se entiende por mutación el proceso de la adquisición repentina de una nueva propiedad asociado con variaciones del aparato genético. La mutación se acompaña de modificaciones de la composición o del orden de disposición de las bases nitrogenadas en sectores determinados del ADN. Las nuevas propiedades adquiridas por los microorganismos, como resultado de la variación del aparato genético, bajo la influencia de factores del medio exterior, se transmiten por herencia a un número ilimitado de generaciones.

Las mutaciones se producen, por regla general, bajo la influencia de substancias que ejercen una acción intensa: tóxicos, rayos Roentgen y otros factores.

La doctrina de la evolución de Darwin también ejerció una determinada influencia sobre el desarrollo de la Genética, ya que sin ella no sería posible comprender correctamente muchos nuevos hechos, descubiertos en los últimos 10-15 años. Gracias a que las cuestiones de la Genética se han abordado de una manera científica desde las posiciones del darwinismo, la variabilidad hereditaria se considera como uno de los factores del proceso de la evolución. Las mutaciones, aunque se las considere casuales, son, sin duda alguna, fenómenos causales y pueden ser dirigidos, ya que diferentes agentes exteriores, capaces de provocar tales mutaciones, poseen una cierta especificidad mutagénica, aún cuando no puedan ser considerados como factores adecuados al proceso evolutivo de adaptación. En lo que se refiere a su aplicación a la Microbiología, las variaciones mutacionales tienen, en muchos casos, un carácter completamente adecuado de adaptación específica, aunque sean espontáneas y casuales. Por consiguiente, la discusión entre los partidarios de la teoría de la transmisión por herencia de los caracteres adquiridos y los de la teoría de la mutación pierde toda importancia.

Una relación definida de los procesos mutacionales con el desarrollo evolutivo fue establecida por Shmalhausen (1936-1946), cuya esencia consiste en que la mutación constituye un origen de desintegraciones en los procesos de formación de los organismos jóvenes en período de desarrollo. Al originarse la mutación, se modifica el sistema genético anterior; simultáneamente a la mutación, se producen también perturbaciones de la correlación existente entre las partes y los órganos del individuo, lo que conduce a una perturbación de la génesis del organismo, a una disminución de la capacidad vital y al desarrollo de procesos de desintegración; es decir, a la pérdida de aquellas formas de organización y de aquel nivel de integridad que se habían alcanzado en el período anterior de desarrollo de la especie. En este sentido se llama también la atención sobre la nocividad relativa de las mutaciones, consistente en sus manifestaciones de desintegración, sobre todo cuando se originan grandes defectos.

En el proceso de la evolución, bajo la influencia de diferentes factores, y, sobre todo, de las fuerzas defensivas del organismo del hombre y de los animales, los microorganismos sufren variaciones esenciales, que consisten en una alteración de su capacidad para entrar en relación recíproca con los anticuerpos del suero de los enfermos y de las personas y animales convalecientes. Tales variaciones se denominan de tipo, ya que no se extienden más allá de los límites de la especie. Muchas especies patógenas poseen caracteres de tipo. Así, por ejemplo, el meningococo tiene los tipos A, B, C y D; de los neumococos se conocen 80 tipos y de las bacterias disentéricas más de 30.

Hasta el año 1945, la gripe era producida por los virus A y B; a partir de 1945, aparecieron los primeros brotes de gripe originados por el virus A_1; en 1957 surgió el tipo A_2 (Asia 57), que fue el agente causante de la pandemia de gripe que invadió todo el mundo.

Con la variabilidad hereditaria, en los límites de la especie, se relacionan las recombinaciones formadas como resultado de la transformación, de la transducción y de la conjugación.

3. *La variabilidad engendradora de especies.* La variabilidad que conduce a la formación de especies representa un complejo proceso, en el que la modificación de cualquier carácter, bajo la acción del medio circundante, lleva consigo la aparición de variaciones correlativas de todo un complejo de reacciones metabólicas de todo el organismo. Se puede pensar que los parásitos proceden de los saprófitos, como resultado de la adaptación de estos últimos a las nuevas condiciones de existencia en el organismo animal. Así, posiblemente, se originó la formación de las micobacterias tuberculosas, de las rickettsias, de las salmonellas y de otros agentes causantes de enfermedades infecciosas, que fueron adaptándose progresivamente al hombre y a los animales.

En la mayoría de las especies que son patógenas para el hombre se conocen los precursores. Una confirmación de esto es la existencia de formas dobles de microorganismos (las corinebacterias diftéricas y los difteroides, las micobacterias patógenas y las saprófitas, los vibriones coléricos y los pseudocoléricos, la Entamoeba histolytica y la Entamoeba coli, el bacilo anthracis y los antracoides, las formas patógenas y no patógenas de la E. coli, etc.).

La formación de las especies también es posible a consecuencia de las mutaciones que se originan bajo la influencia de la modificación del material genético (ADN y ARN, bases purínicas y pirimidínicas).

También pueden generarse mutaciones debido a la sustitución de unos nucleótidos por otros en el ácido nucleico, así como por la alteración del orden de sucesión de los nucleótidos.

MECANISMOS QUE CONDICIONAN LA VARIABILIDAD INTRAESPECIFICA Y LA VARIABILIDAD QUE ENGENDRA NUEVAS ESPECIES

La variabilidad hereditaria se verifica en las bacterias con ayuda de las estructuras genéticas. Las bacterias, a diferencia de los animales y las plantas, son organismos haploides que contienen un gen y reúnen en sí las funciones de gameto e individuo. Los virus también se incluyen entre los sistemas vivos típicamente haploides. En muchas bacterias no se ha encontrado más que un cromosoma, en el interior del cual está contenido, en un orden determinado, un surtido haploide de genes.

El cromosoma de la bacteria consta de elementos estructurales del núcleo celular, que tienen, relativamente, una gran extensión y que controlan la complicada reacción de síntesis de algúnos metabolitos: aminoácidos, vitaminas, fermentos, bases nitrogenadas, etc. Cada una de esas zonas se denomina *región genética*, la cual incluye ciertos determinantes genéticos, que controlan la biosíntesis de los productos intermediarios, indispensables para la realización de la reacción final; es decir, la síntesis del metabolito en cuestión. Esas subunidades han recibido la denominación de locus (lugares) genéticos o, sencillamente, locus o cistrones. La mayor parte de los autores aplican la denominación de cistrón a los genes.

El gen representa una zona del ADN, en la cual se halla codificado el orden de sucesión de los aminoácidos, en la cadena de polipéptidos que controla determinado carácter del individuo. La unidad de mutación se denomina *mutón* y representa la zona más pequeña del cromosoma (ADN) por su tamaño y que consta de un par de nucleótidos, cuya modificación conduce a la mutación. *Recón* se denomina la porción mínima del ADN, que contiene uno o varios pares de nucleótidos y que posee la capacidad de condicionar una recombinación. El grupo de bases, con ayuda de las cuales se codifica un aminoácido, se denomina *codón*.

La variabilidad hereditaria en las bacterias se divide en mutación y recombinación (ver Transformación, conversión lisogénica, transducción, conjugación).

Mutación

La mutación es una variación hereditaria, estable, de las cualidades del microorganismo (morfológica, cultural, bioquímica, biológica y otras) que no está asociada al proceso de recombinación. Se admiten: 1) mutaciones nucleares, que son variaciones hereditarias que se operan en el núcleo y que se transmiten por zonas determinadas (nucleótidos) de la molécula de ADN; 2) mutaciones citoplasmáticas, que son variaciones hereditarias que se producen en el citoplasma y que se transmiten por las estructuras citoplasmáticas.

La mayor parte de las mutaciones se acompañan de la pérdida (deleción) o del incremento (duplicación) de uno o de un reducido grupo de bases en la molécula de ADN (fig. 55). La mutación la experimentan numerosos caracteres (auxotropía respecto de los aminoácidos, purinas, pirimidinas o vitaminas, la sensibilidad o la resistencia a los antibióticos, las sulfamidas, los fagos, la capacidad fermentativa, etc.).

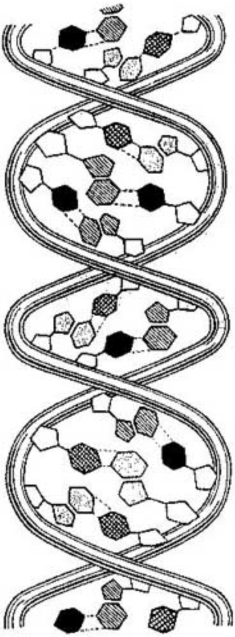
Las mutaciones bacterianas se dividen en: a) espontáneas, que surgen bajo la acción de factores externos, sin intervención del experimentador, y b) inducidas, que aparecen a consecuencia del tratamiento de la población microbiana con agentes mutagénicos (radiaciones, acciones térmicas, químicas o de otra naturaleza).

Existen mutaciones grandes y pequeñas (puntiformes). Entre las grandes transformaciones se encuentra la mutación que se caracteriza por la pérdida de una zona importante del gen. La mutación puntiforme se produce en el interior del propio gen y representa la variación de un solo par de nucleótidos. Las grandes mutaciones se acompañan de rupturas de las cadenas de polinucleótidos, lo que da lugar a la desintegración de todos los sistemas de la célula bacteriana. En el caso de las mutaciones puntiformes, pueden producirse reversiones espontáneas e inducidas, que conducen a la restitución del carácter que se había perdido, mientras que la mutación grande no da lugar a mutaciones directas de tipo inverso.

Entre los microorganismos se observa con frecuencia la restitución del prototrofismo de las mutantes bioquímicas, como resultado de la variación de zonas del material genético, que no intervinieron en la mutación directa. Tal género de variaciones, denominadas mutaciones supresoras, pueden realizarse tanto en los límites de un gen mutante, como fuera de éste. Las mutaciones supresoras poseen un amplio margen de acción.

Para poner de manifiesto los mutantes se emplean diversos métodos. Si la población bacteriana, que ha sufrido los efectos de los

Fig. 55. Esquema de la estructura del ADN



agentes mutagénicos, se distingue por sus caracteres culturales, los mutantes pueden diferenciarse por sus dimensiones, su forma, su estructura o el color de sus colonias. La mutación de propiedades bioquímicas se pone en evidencia con ayuda de medios nutricios de composición mínima, que contienen solamente sales e hidratos de carbono. Las bacterias prototrofas pueden crecer en el medio nutritivo mínimo, ya que son capaces de sintetizar los metabolitos que les son indispensables para su crecimiento: aminoácidos, vitaminas, ácidos nucleicos, etc., mientras que las bacterias auxotrofas exigen medios determinados, que contengan todos los metabolitos que necesiten. En las mutaciones bioquímicas tiene lugar la transición del tipo de nutrición prototrófico al auxotrófico.

Con el fin de aislar las células mutantes se emplea el método de la impresión (replica plating). La impresión tiene el mismo diámetro que la cápsula de Petri y su superficie está cubierta de una tela de terciopelo. Al comienzo se aplica la matriz cubierta de terciopelo a la cápsula de Petri, en donde se encuentran las colonias que se investigan y que han crecido en un medio sólido. En las vellosidades del terciopelo quedan adheridas células de colonias aisladas. La matriz se aplica a dos cápsulas: una con un medio de composición mínima y otra con un medio completo. Los cultivos obtenidos en estos medios se identifican y se determinan sus exigencias respecto de algunos de los metabolitos.

Para investigar las mutaciones bioquímicas inversas, de un tipo de nutrición auxotrófico al prototrófico, se emplea el método de los medios selectivos, en los que crecen las células de un genotipo determinado. Si la E. coli, que necesita biotina, se siembra en un medio que carece de ese factor, se pueden seleccionar mutantes que han recobrado la capacidad de sintetizar biotina. Por consiguiente, un medio privado de biotina no es utilizable para el crecimiento de células obtenidas como resultado de una mutación directa y, en cambio, constituye un método selectivo para descubrir la mutación inversa. El método de los medios selectivos sirve para revelar mutantes resistentes a los preparados antibacterianos, para lo cual se efectúan siembras del cultivo que se investiga en un medio que contenga cualquier antibiótico (penicilina, estreptomicina y otros). Todas las células que sean susceptibles al preparado en cuestión sucumben, mientras que sobreviven las resistentes, formando colonias como resultado de su crecimiento. Con ayuda de los medios selectivos se pueden establecer no sólo las mutaciones, sino también la adaptación de las bacterias, a cuya formación han contribuido asimismo otros mecanismos. En la actualidad, numerosas investigaciones han confirmado la naturaleza mutacional de la adaptación de los microorganismos.

Recombinación

Transformación de las bacterias. En 1928, F. Griffith demostró que, al inocularse ratones con dosis reducidas de cultivos de neumococos del tipo II no patógenos y carentes de cápsula, juntamente con cultivo de neumococo patógeno, encapsulado, del tipo III, muerto por calentamiento, se observaba una profunda modificación de los neumococos del tipo II: éstos adquieren propiedades virulentas y cápsula, que son propias del neumococo del tipo III.

En la actualidad ya se ha explicado el mecanismo de tal género de variabilidad, que ha recibido la denominación de *transformación* (paso del material genético del cromosoma del donante al cromosoma del receptor). En 1944, O. Every, K. Mac Leod y M. Mac carty sometieron a la acción del desoxicolato sódico un cultivo de neumococo del tipo III, previamente calentado a 65°C, durante 30 minutos. Precipitaron el extracto con alcohol y después lo trataron con cloroformo. Como resultado de todo ello, obtuvieron una substancia de elevada viscosidad, la cual, en muy pequeñas cantidades, era capaz de condicionar el paso de un cultivo de neumococo de cualquier tipo a neumococo del tipo III. Esta substancia resultó ser el ácido desoxirribonucleico.

En investigaciones posteriores se demostró que el ADN posee propiedades transformadoras, no sólo en cuanto se refiere a la especificidad de tipo, sino también a otros caracteres (fagolisabilidad, resistencia a los antibióticos, etc.).

El ADN se ha utilizado también en calidad de agente transformador para la variación de otras especies de microorganismos (micobacterias de la tuberculosis aviaria, bacterias hemoglobinófilas de la influenza, los meningococos y las shigellas de tipo Flexner). La activiad transformadora del ADN es muy elevada. Su contacto con el cultivo que ha de modificar, no exige más de 10 a 15 minutos

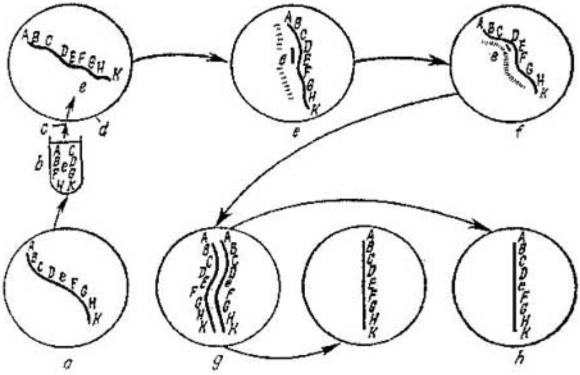


Fig. 56. Mecanismo de la transformación:

a — célula con el genotipo ABCDEFGHK; b) penetración del ADN de la célula a en una célula con genotipo ABCDeFGHK; d, e — génesis de células con cromosomas diferentes; g — célula diploide, que tiene dos cromosomas diferentes; h — formación de una nueva célula con el genotipo de la célula 2

para provocar el comienzo de la variabilidad, que queda terminada al cabo de 2 horas.

En la fig. 56 se expresa de manera demostrativa el mecanismo de transformación de las bacterias, bajo la influencia de un ADN ajeno a la célula y que contiene un nuevo carácter, que en el caso concreto de dicha figura es el carácter *e*. Como resultado de la transformación, resultan desiguales el cromosoma originario y el nuevo cromosoma. En este último, el carácter *E* se cambia por el carácter *e*, introducido en la célula en forma de ADN libre. En el estadio de autorreproducción, la célula contiene dos filamentos cromosómicos y es diploide. Sin embargo, el diploidismo en las bacterias se conserva durante un tiempo muy breve, teniendo lugar, después, un proceso de divergencia entre el viejo y el nuevo cromosoma, pasando las células a la fase haploide, de tal forma, que unas células contienen los antiguos caracteres (ABCDEFGHK) y otras los nuevos (ABCDeFGHK).

El fenómeno de la transformación no se produce siempre, sino en determinadas condiciones y cuando la célula se encuentra en estados fisiológicos especiales, que han recibido en la literatura la denominación de "estados idóneos", que hasta ahora no han sido estudiados.

Algunos investigadores consideran la transformación como un proceso de selección, en el cual sólo una parte reducida de las células sufre la variación.

Bajo la influencia de una temperatura elevada, de las radiaciones ultravioladas o roentgenológicas, de la desoxirribonucleasa o de los mutágenos químicos, disminuye notablemente la capacidad transformadora del ADN, al mismo tiempo que se reduce el número de transformadores. Si se trata el ADN transformador con ácido nitroso, se produce una pérdida rápida de la actividad transformadora del preparado, sin que se modifique la viscosidad del ácido desoxirribonucleico. El calentamiento a 80-100°C conduce también a profundas modificaciones del ADN, a consecuencia de la ruptura de los enlaces de hidrógeno entre los filamentos de la doble espiral de ADN, con formación de estructuras monofilamentosas. El enfriamiento lento, ulterior, restablece el estado de espiral doble.

Tiene una gran importancia la determinación de los factores, con ayuda de los cuales se puede incrementar la frecuencia de la transformación. Aún no poseemos datos acerca de esta cuestión y las escasas observaciones que se conocen se refieren únicamente al B. subtilis y al neumococo. La frecuencia de transformación del B. subtilis se logra aumentar mediante la adición al medio de fosfato inorgánico. La adición de albúmina al medio en que crece un cultivo de neumococo receptor en desarrollo también incrementa el número de transformadores. La temperatura óptima en el período de contacto del ADN con las células se estima en 29° a 32°C.

Por consiguiente, la efectividad de la transformación depende de toda una serie de condiciones (composición del medio, temperatura), del estado fisiológico de los recipientes y del ADN transformador (grado de polimerización, conservación de la doble espiral). La frecuencia de la transformación varía entre 0,047 y 0,0004%.

Tiene un interés no sólo teórico, sino también práctico, la cuestión referente a la posibilidad de transformación entre microorganismos de diferentes especies. Como ya se ha indicado, la aparición de recombinantes va precedida de la recombinación del ADN transformante del donante con el genoma de la célula del receptor. Esta recombinación depende del tamaño del marcador genético (del gen adherido, que controla la síntesis de aminoácidos, la fermentación de hidratos de carbono, la resistencia a los preparados antibióticos, etc.) que se incluye en el genoma del receptor. Cuanto mayores sean las dimensiones del marcador, tanto menor será la frecuencia de su inclusión en el genoma de la célula microbiana. En el caso de la transformación de dos marcadores, próximos entre sí, enlazados mutuamente y situados en una molécula de ADN, aparecen con más frecuencia transformantes con caracteres aislados, que transformantes que lleven simultáneamente dos caracteres. Además, la frecuencia de la inclusión del marcador depende también de la estructura de las zonas de la molécula de ADN próximas a aquél. Como se ve en la fig. 56, las zonas homólogas, en el proceso de transformación, se disponen paralelamente entre sí, estableciendo íntimo contacto una con otra. Si falta la homología correspondiente entre el

ADN del donante y el del receptor se perturba el proceso de recombinación, lo que conduce a una notable disminución de la frecuencia con que se incluye el material genético en el genoma de la célula bacteriana. De esta manera, la transformación entre especies diferentes, es sólo posible en el caso en que el ADN del donante y el del receptor sean, entre sí, semejantes por la composición de sus nucleótidos.

El agente transformante cumple el papel de factor hereditario, análogo al gen, cuando se incluye en el aparato genético de la célula del receptor.

En la transformación es posible no sólo la transmisión de caracteres independientes (no enlazados), sino también de los enlazados. Si se toma en calidad de donante una cepa de neumococo que posee una resistencia contra la estreptomicina y la capacidad de fermentar la manita, se pueden obtener transformantes dotados de ambos caracteres y, por cierto, con una frecuencia mayor que la probabilidad de coincidencia de los dos fenómenos independientes. Agregando al cultivo del receptor una mezcla de ADN obtenida de dos cepas, cada una de las cuales posee esos caracteres aisladamente, no se observará el mismo número de transformantes dobles.

La transformación es un proceso con ayuda del cual un carácter es sustituido por otro. Así, por ejemplo, se puede reproducir la resistencia a un antibiótico e, inversamente, hacer que la cepa resistente se haga sensible. Por consiguiente, en el proceso de transformación observamos no sólo la adición de un nuevo carácter, sino el intercambio de un factor genético por otro. Este fenómeno, por su carácter, se asemeja a la revelación de genes en los cromosomas de las células de los animales y de las plantas.

El descubrimiento del fenómeno de la transformación permite estudiar más profundamente el papel genético del ADN a un nivel molecular y aclarar una serie de cuestiones, referentes a las asociaciones microbianas en la variabilidad bacteriana, en los procesos infecciosos y en la inmunidad.

Conversión lisogénica. En 1955, N. Groman y M. Eaton y, más tarde, otros autores, demostraron que cepas no lisogénicas y no toxicogénicas de corinebacterias diftéricas se tranformaban en toxicogénicas, como resultado de su lisogenización. Se supone que en el mecanismo de la lisogenización participa no sólo el profago de las bacterias lisogénicas, sino también determinados sistemas de la célula bacteriana, como resultado de lo cual se produce la variación de los procesos biosintéticos.

La presencia del profago en las células bacterianas puede condicionar no sólo una modificación de la toxicogenicidad, sino también la de otros caracteres (morfología de las colonias, síntesis de nuevos antígenos en las salmonellas, capacidad de fermentar hidratos de carbono, etc.). La variabilidad que se produce bajo la influencia del profago ha sido denominada conversión lisogénica, la cual se debe a la lisogenización de las bacterias. Por tanto, la lisogenización es una de las formas de adquisición de caracteres hereditarios, y, los fagos moderados que la realizan deben considerarse como uno de los factores capaces de llevar a cabo la transferencia de caracteres genéticos de las bacterias.

Algunos autores habían relacionado la toxicogénesis con la lisogenicidad de los cultivos. Ulteriormente resultó que no se había podido establecer una dependencia directa entre la lisogenicidad y la toxicogénesis. Muchas cepas de corinebacterias diftéricas pueden ser lisogénicas y no toxicogénicas y, por el contrario, los cultivos toxicogénicos no son siempre lisogénicos.

La conversión lisogénica, en condiciones naturales, tiene una gran importancia no sólo para la génesis de cepas toxicogénicas de corinebacterias diftéricas, sino también para las variantes antigénicas de salmonellas. Es posible que, gracias a la conversión lisogénica, tenga lugar una formación relativamente más intensa de tipos de bacterias de este género, cuyo número sobrepasa en la actualidad de 800.

Las bacterias lisogénicas representan los modelos biológicos más cómodos para el estudio de muchas cuestiones: las relaciones recíprocas entre los virus y las células, la naturaleza de la inmunidad, la efectividad biológica de las radiaciones ionizantes, la elaboración de métodos para la obtención de remedios medicamentosos contra los virus, contra los tumores, etc.

Transduccion genética. En las bacterias se han revelado variaciones que recibieron el nombre de *transducción* (N. Zinder y J. Lederberg, 1952), cuando un fago transfiere material hereditario de una bacteria donante a otra bacteria receptora. Así, por ejemplo, con ayuda de un fago se ha podido reproducir la transducción de flagelos, propiedades fermentativas, la resistencia a los antibióticos, la virulencia y otros caracteres. En el fenómeno de la transducción intervienen: la bacteria donante, el fago que realiza la transducción y la bacteria receptora (fig. 57).

El mecanismo de la transducción consiste en lo siguiente: durante el proceso de la multiplicación de algunos fagos moderados, pequeños fragmentos del material genético (ADN) de las bacterias van a parar a una partícula de fago recién formado. Al infectarse con ese fago la bacteria receptora, aquellos fragmentos de la substancia genética de la bacteria donante pueden recombinarse con material genético de la bacteria receptora. Diferentes caracteres hereditarios se transducen, por lo común, independientemente unos de otros.

Se distinguen dos tipos de transducción: general y especial. En la transducción general se pueden recombinar uno o varios caracteres. La frecuencia de la transducción de tipo general se encuentra entre los límites de 10^{-4} a 10^{-7} por cada partícula de fago. La transducción de determinado carácter puede realizarse independien-

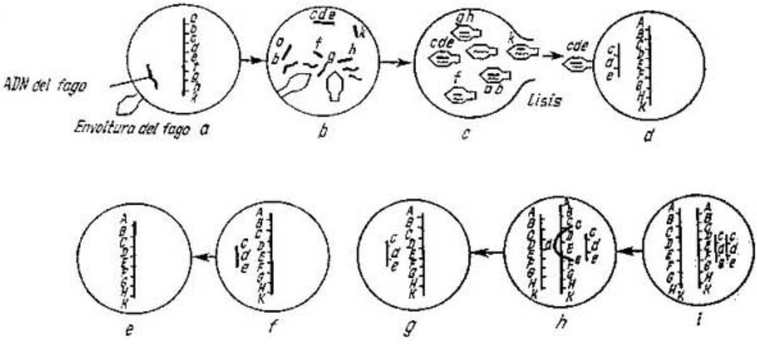


Fig. 57. Mecanismo de la transducción:

a — célula con el genotipo a, b, c, d, e, f, g, h, i, k en la que ha penetrado el ADN del fago; *b* — disgregación del cromosoma de las bacterias y formación de las partículas del fago; *c* — las partículas del fago se apoderan de trozos del cromosoma de las bacterias. Lisis de la célula bacteriana; *d* — penetración del complejo fago-partícula del cromosoma c, d, e; *e* — autorreproducción del propio cromosoma en la célula de la bacteria y del fragmento del cromosoma de la célula extraña, aportado por el fago; *f* — entrecruzamiento doble del cromosoma y del fragmento homólogo del cromosoma ajeno; *g* — célula con un cromosoma no cruzado y fragmento del cromosoma ajeno; *h* — célula con cromosoma cruzado y fragmento del cromosoma ajeno; *i* — célula, cuyos cromosomas han adquirido el gen d bajo la influencia del material genético del fragmento del cromosoma ajeno, aportado por el fago (transducción).

temente de otros caracteres, si estos últimos no están vinculados al carácter que se transduce. Se puede incrementar la frecuencia de la transducción de tipo general, mediante el tratamiento previo de las partículas de fago que verifican la transducción, con radiaciones ultravioladas.

El tipo especial de transducción se lleva a cabo por un solo fago, obtenido como resultado de la inducción de cepas lisogénicas de bacterias con radiaciones ultravioladas. En la transducción especial se transmiten grupos de caracteres íntimamente encadenados, que controlan la utilización de la galactosa (locus de la galactosa) y no se transmiten caracteres como la utilización de los hidratos de carbono, la capacidad de sintetizar los aminoácidos, la sensibilidad a los antibióticos, etc. La transducción especial se observa en todas las células, independientemente de su sensibilidad al fago lambda. Sin embargo, su frecuencia es mayor en las células sensibles que en las lisógenas e inmunes.

La transducción especial se observa cuando el fago procede de una bacteria donante galactoso-positiva. Por consiguiente, el fago lambda, que es producido por las células lisogénicas galactosopositivas, transduce el carácter galactosopositivo, pero no otro cualquiera.

Tiene una gran importancia la posibilidad de transducciones entre especies diferentes, por cuanto, como se sabe muy bien, el proceso infeccioso transcurre, generalmente, en condiciones de infección mixta, que conduce a la disminución o a la intensificación de la patogenicidad y de la toxicogénesis de algunos de los miembros de la parasitocenosis (microflora del intestino, de la boca, de las fosas nasales, de la vagina, etc.).

Conjugación. La fusión de la substancia cromática de dos especies o tipos de bacterias o de virus, próximos entre sí, ha recibido la denominación de *conjugación*, la cual recuerda un proceso sexual reducido (ver fig. 31). Se ha demostrado que la transmisión de las partículas cromatínicas de la célula donante a la célula receptora se realiza en determinada dirección y con cierta frecuencia.

En 1946, J. Lederberg y E. Tatum demostraron que cuando se realiza un cultivo conjunto de dos cepas de E. coli, que se diferencian entre sí por algunos caracteres, aparecen recombinantes, nuevas formas de bacterias que poseen parte de los caracteres de cada una de las dos cepas iniciales.

Cuando se siembran virus en cultivos mezclados, se observa el fenómeno de la conjugación (hibridación) entre especies o cepas próximas entre sí.

En la actualidad, la conjugación se considera como una transferencia unilateral de material genético de una célula a otra. Una condición indispensable para la conjugación debe ser la existencia, en una de las células que se conjugan, del factor específico de la fecundidad (factor de fertilidad), denominado factor F (fertility).

Una de las células desempeña el papel de donante y otra el de receptor. Por lo tanto, la conjugación tiene aspectos comunes con la transformación y la transducción, pero, al mismo tiempo, se diferencia esencialmente de ambas. El factor de fertilidad se reduplica en el citoplasma, independientemente de la estructura genética del núcleo. Cuando se tratan las células F^+ con un colorante de acridina, pierden su fertilidad y se transforman en células F^-, lo que demuestra la naturaleza citoplasmática del factor F, ya que los colorantes del grupo de la acridina no afectan al aparato nuclear.

Las células que desempeñan el papel de donantes se designan F^+ y las células que actúan de receptoras F^-. El cruce de $F^+ \times F^-$ y el de $F^+ \times F^+$ se acompaña de fertilidad, mientras que el cruce de $F^- \times F^-$ resulta estéril. Se supone que en el citoplasma de cada célula F^+ existen, no una, sino varias partículas de este factor.

La penetración del factor F tiene lugar únicamente cuando se verifica el contacto inmediato de las células bacterianas, pero no se ha logrado aislar el mismo en estado libre.

El análisis genético se funda en el empleo de determinados métodos y en elaboración de mapas especiales. Las cepas de microorganismos que se cruzan se diferencian entre sí por una serie de caracteres, que se designan con las primeras letras de la palabra correspondiente. La capacidad de sintetizar los metabolitos necesarios o de fermentar determinados hidratos de carbono se expresa con los símbolos correspondientes con el signo (+), mientras que la falta de esa propiedad se expresa con el signo (—). El índice *s* indica la sensibilidad y el *r* la resistencia a los antibióticos y a los fagos.

Todo esto puede mostrarse con el ejemplo del cruce de dos cepas de E. coli K12, designadas convencionalmente con A y B. La cepa A carece de la capacidad de sintetizar biotina (B) y metionina (M), mientras que la cepa B no es capaz de sintetizar la treonina (T), ni la leucina (L), ni la vitamina B_1. Estas cepas pueden designarse de la siguiente manera: $T^+L^+B_1^+M^-B^-$(A) y $T^-L^-B_1^-M^+B^+$(B). Si estas dos cepas son sensibles (*s*) al fago T1 o ambas resistentes (*r*) al mismo, todos los recombinantes, al igual que las cepas progenitoras, serían, en el primer caso, $T1^s$ (sensibles) y, en el segundo, $T1^r$ (resistentes).

Cuando se cruzan $T^+L^+B_1^+M^-B^-T1^r$ x $T^-L^-B_1{-}M^+B^+T1^s$ (1) y $T^+L^+B_1^+M^-B^-T1^s$ x $T^-L^-B_1{+}M{—}T1^r$ (2), en el primer caso se forman 75% de recombinantes, que poseen el carácter $T1^r$ del tipo original A y un 25% que tienen el carácter $T1^s$ de la cepa original B; en el segundo caso, un 64% de recombinantes tienen el carácter $T1^s$ del tipo A y un 36% del rasgo $T1^r$ del tipo B.

Para efectuar el análisis genético se utiliza un número considerablemente más grande de caracteres hereditarios (capacidad de síntesis de metabolitos importantes, fermentación de diversos hidratos de carbono, designados con Lac, Man, Mal, Gal y otros, susceptibilidad al fago, a los antibióticos o a las substancias tóxicas).

Al cultivar conjuntamente bacterias pertenecientes a dos mutantes diferentes en medio líquido, se han aislado células que poseen caracteres de los dos tipos progenitores, en diversas combinaciones.

La conjugación, lo mismo que otras recombinaciones, puede tener lugar no sólo entre cepas de una misma especie, sino también entre células de especies distintas. No cabe duda alguna de que la conjugación entre especies diferentes, como entre la E. coli y las bacterias disentéricas, conduce a la génesis de las más diversas variaciones en las bacterias, que han recibido la denominación de cepas atípicas. Un interés especial ofrece la cuestión de la procedencia de las cepas patógenas de E. coli que producen las colienteritis infantiles.

Tipo de cruce	Cepas que se crucen	Resultado del cruce
$F^- \times F^-$	$B^-M^-F^- \times T^-L^-B_1^-F^-$	Esterilidad completa
$F^+ \times F^-$	$B^-M^-F^- \times T^-L^-B^1{-}F^+$ $B^-M^-F^+ \times T^-L^-B_1^-F^-$	Fertilidad muy alta
$F^+ \times F^+$	$B^-M^-F^+ \times T^-L^-B_1F^+$	Fertilidad alta

La esencia del proceso de conjugación se interpreta de diferentes maneras: unos investigadores lo consideran como el resultado del recambio de estructuras genéticas, mientras que otros lo interpretan como una hibridación vegetativa.

El proceso de conjugación puede regularse, lográndose la transmisión de determinados caracteres de una célula bacteriana a otra.

En la actualidad se ha demostrado que no sólo las substancias del aparato nuclear de las células microbianas poseen propiedades genéticas, sino que también las poseen las plasmidas, susceptibles de reproducirse autonómicamente. Un estado intermedio lo ocupan los episomas, los cuales pueden desempeñar funciones genéticas, tanto en el interior del núcleo, como fuera de él, con la particularidad de que los episomas de la mutación monofásica pueden pasar al estado de plasmidas y, con la recombinación de los determinantes cromosómicos adquieren propiedades de episomas.

Un modelo típico de elementos episómicos lo constituyen *los fagos moderados*, que son elementos genéticos exógenos con respecto a las bacterias, las cuales pueden subsistir también sin ellos. Los fagos moderados, al penetrar en el citoplasma de las bacterias, pueden multiplicarse vegetativamente (autonómicamente) o pasar al estado de integración, es decir, transformarse en profago. Estas dos formas se excluyen mutuamente. La forma autónoma de existencia del fago conduce a la lisis de la bacteria. Cuando se efectúa la integración, el material genético del fago se localiza en el cromosoma de la bacteria. Entre el profago y las parcelas de los cromosomas bacterianos pueden tener lugar recombinaciones genéticas.

El factor sexual, que tampoco es obligatorio para la célula bacteriana, se atribuye a los episomas. Este factor se halla presente en las bacterias del tipo (F^+), falta en las células de tipo (F^-) y puede encontrarse en estado autónomo, en el cual se multiplica independientemente de los cromosomas bacterianos, mientras que en estado de integración, localizado en el cromosoma bacteriano, se reproduce junto con éste. El tránsito del estado autónomo al de integración, determina la mutación $F^+ \rightarrow Hfr$, mientras que el paso del estado de integración al autónomo condiciona la mutación $Hfr \rightarrow F^+$ (Hfr=High frequency recombination).

También pertenecen al grupo de episomas *los factores de colicinogenidad*, que controlan la síntesis de determinados antibióticos del tipo de las bacteriocinas, que poseen una naturaleza proteínica, son producidos por determinadas cepas y ejercen su acción sobre otras cepas de la misma especie. Los que mejor se conocen son las colicinas, que poseen propiedades antibióticas respecto de algunas cepas de E. coli.

Los episomas intervienen en la génesis de la conversión lisogénica, controlan la formación de toxinas en determinadas cepas de corinebacterias diftéricas, la formación de cápsulas en los neumococos y en los bacilos de la pústula maligna, la de los pigmentos en ciertas especies de Pseudomonas, de esporas en los bacilos y de flagelos en las salmonellas.

Hoy día no cabe ya duda alguna de que existe una correlación rigurosa entre la estructura de los ácidos nucleicos y la estructura de las proteínas. Los ácidos nucleicos desempeñan un papel muy importante en los fenómenos de la herencia y la variabilidad de los microorganismos. Se ha demostrado que, bajo la influencia de radiaciones ionizantes y de substancias químicas, se han obtenido variantes de microorganismos que poseen nuevas propiedades, en comparación con las cepas originales. El período actual de desarrollo de la genética microbiana permite admitir que, junto a los métodos que dirigen la herencia mediante la selección, también pueden utilizarse métodos para la obtención de mutantes, con ayuda de la transformación, de la transducción, de la conversión lisogénica y de la conjugación.

Importancia práctica de los conocimientos sobre la variabilidad microbiana. En la fase actual de desarrollo de la Microbiología, los postulados teóricos, fundados en la interpretación científica de los problemas biológicos, se aplican extensamente en la práctica del diagnóstico de laboratorio de las enfermedades infecciosas y en la preparación de vacunas, sueros, fagos y antibióticos, así como también en la lucha contra las formas resistentes de numerosos agentes infecciosos a los medicamentos antibacterianos.

Con ayuda de los métodos de selección, se han obtenido cultivos especiales de levaduras y de otros microorganismos, que se emplean en la tecnología de los productos alimenticios, en la preparación de anatoxinas, de vacunas y de antibióticos y, también, en la Microbiología industrial. Así, por ejemplo, en la producción de penicilina se utilizan cepas del moho Penicillium, que producen de 150 a 1.000 veces más de penicilina por unidad de volumen del líquido de cultivo que la que proporcionaban las cepas de las que se obtuvo al comienzo la penicilina.

Bajo la influencia de las fuerzas defensivas del organismo humano y de la acción de preparados químicos y biológicos de elevada eficacia, así como también en las condiciones de las asociaciones microbianas, los microorganismos patógenos sufren, en un plazo de tiempo relativamente corto, variaciones importantes de sus propiedades morfológicas, culturales, bioquímicas y biológicas, originándose desviaciones de todos los caracteres del agente etiológico, en comparación con las formas típicas iniciales, lo que dificulta la determinación de la especie a que pertenecen los cultivos que se aíslan.

Las formas atípicas de los agentes etiológicos se someten a una detallada investigación con el empleo de métodos especiales, que permiten, en muchos casos, abolir los caracteres enmascarantes (no transmisibles por herencia) y restituir las propiedades que habían perdido los microbios. Uno de los procedimientos para desenmascarar a los microorganismos consiste en cultivarlos en medios que contengan bilis.

La preparación de vacunas de buena calidad exige, en primer término, la selección de cepas universales que correspondan a los agentes etiológicos que se hallan difundidos con mayor frecuencia y que puedan impulsar al organismo a la elaboración de una inmunidad que corresponda a la especie y al tipo del microorganismo. La misma exigencia se plantea respecto de la elaboración de sueros curativos, de fagos y de preparados destinados al diagnóstico.

En muchos microorganismos se produce una habituación a diferentes medicamentos. En la práctica del tratamiento de las enfermedades infecciosas, de manera sistemática, se lleva a cabo la comprobación de la sensibilidad de las bacterias patógenas a los preparados terapéuticos que se emplean.

Está demostrado que las bacterias lisógenas no se diferencian, por sus propiedades morfológicas, culturales y bioquímicas, de las bacterias corrientes. La diferencia consiste en que las bacterias lisógenas son extraordinariamente susceptibles a las radiaciones ultravioletas y a los rayos Röntgen, bajo cuya influencia pierden su lisogenicidad y adquieren sensibilidad al fago, pudiendo ser utilizadas para el estudio de numerosas cuestiones relacionadas con la conquista del espacio cósmico.

II

Infección e Inmunidad

Infección y proceso infeccioso

Bajo el término de "*infección*" se comprende el conjunto de procesos biológicos que tienen lugar en el macroorganismo, después de haberse introducido en el mismo microorganismos patógenos, independientemente de que ello lleve consigo el desarrollo, evidente o latente, de una enfermedad o de que se trate únicamente de un portador temporal del agente correspondiente.

Se denomina *proceso infeccioso* la relación recíproca establecida entre el organismo humano susceptible y el microorganismo patógeno, en determinadas condiciones del medio circundante y del medio social, con la génesis de un proceso patológico evidente o latente.

Desde el punto de vista biológico, el proceso infeccioso representa una variedad de parasitismo, en la que entran en lucha dos organismos vivos, adaptados a las diferentes influencias del medio en que habitan. En el proceso infeccioso tiene lugar una perturbación de la constancia relativa del medio interno del organismo.

Por *enfermedad infecciosa* se entiende una de las formas extremas de manifestación del proceso infeccioso.

Las enfermedades infecciosas se consideran como fenómenos que abarcan factores biológicos y sociales. Así, por ejemplo, el mecanismo de transmisión de las enfermedades infecciosas, su gravedad y terminación están condicionadas, fundamentalmente, por las condiciones sociales en que vive el individuo.

Las enfermedades infecciosas se diferencian de otras enfermedades, por el hecho de que son producidas por agentes vivos de origen vegetal o animal y se caracterizan por su contagiosidad, por la existencia de un período de latencia, de reacciones específicas del organismo contra el agente infectante y por el desarrollo de inmunidad.

Como consecuencia de la evolución de la genética de los virus, en la actualidad se ha ampliado considerablemente el concepto de agente infeccioso. En muchas enfermedades producidas por virus (enfermedad mosaico del tabaco, la gripe, la glosopeda, la encefalitis de garrapatas, las producidas por adenovirus, ciertos tumores, etc.), las propiedades infecciosas son peculiares de estructuras de elevado peso molecular —ADN y ARN—, que no son organismos, pero que poseen la propiedad de llevar a cabo la información genética, propia de los virus correspondientes. Por consiguiente, junto a las enfermedades, en las cuales el proceso infeccioso es debido a seres vivos, se ha demostrado la existencia de infecciones moleculares. Se supone que las infecciones moleculares se caracterizan por su capacidad para ser transmitidas, no sólo a través del medio circundante, sino también de los progenitores a la descendencia.

El origen de los microorganismos patógenos y de las enfermedades infecciosas tiene una antigüedad que data de muchos siglos. Como resultado del prolongado proceso de evolución, se formaron especies parasitarias de microorganismos capaces de provocar en el hombre, en determinadas condiciones, diferentes enfermedades.

Se admite que los cocos son los microorganismos más primitivos. Se les ha encontrado en las calizas de la era proterozoica y en el carbón de piedra de la era paleozoica.

En el proceso de la evolución, algunas especies de formas cocáceas adquirieron la capacidad de vivir parasitariamente. La aparición de cocos patógenos se sitúa en el período geológico pérmico. En las formaciones geológicas de ese período de la Tierra se han encontrado alteraciones profundas de los huesos de los reptiles. Es muy posible que algunas de esas alteraciones sean consecutivas a enfermedades provocadas por especies patógenas de cocos.

Más verosímil es que de los saprófitos que habitan en el agua y de los vibriones que viven libres se hayan formado vibriones patógenos. Entre los vibriones del agua y los vibriones coléricos existen formas intermedias (paracoléricas) (vibriones de El Tor, Kutcher, Finkler-Prior, Mechnikov y otros).

El origen de las micobacterias tuberculosas también data de tiempos muy lejanos. Durante un período de tiempo muy prolongado, tanto la enfermedad tuberculosa, como su agente etiológico, han sufrido una gran evolución. En favor de la antigüedad de las microbacterias habla el hecho de que las especies y variedades que hoy se conocen son parásitas de animales homeotermos muy alejados entre sí (aves, roedores, ganado bovino y el hombre) y de animales poiquilotermos (peces, serpientes, tortugas y ranas).

Los microorganismos patógenos pudieron surgir, a consecuencia de la adaptación al organismo humano, de parásitos de animales domésticos y sinantrópicos (que viven en las cercanías de las viviendas humanas) (los agentes causantes del tifus abdominal, del tifus exantemático y de la viruela) o de parásitos de animales salvajes (los agentes del tifus recurrente, de la fiebre amarilla y de la leishmaniosis cutánea).

FORMAS DE SIMBIOSIS

Por el carácter de las relaciones recíprocas que existen entre los microorganismos y los representantes de los reinos animal y vegetal, los primeros se dividen en dos grupos: saprófitos y parásitos.

Entre los saprófitos se incluyen los microorganismos que carecen de la propiedad de provocar enfermedades.

El grupo de los parásitos lo forman los microorganismos que se han adaptado a vivir a costa de los organismos de las plantas y de los animales.

Toda convivencia de un macroorganismo con un microorganismo constituye una simbiosis en el sentido más amplio de la palabra. La simbiosis tiene diferentes formas: comensalismo, mutualismo y parasitismo.

Comensalismo se denomina la forma de simbiosis (convivencia) de los organismos, cuando uno de ellos vive a costa del otro, sin producirle perjuicio alguno. Entre los microorganismos comensales se cuenta la gran mayoría de los representantes de la microflora normal del organismo humano.

Mutualismo se llama a una forma de simbiosis, en la cual los dos organismos unidos entre sí obtienen ventajas mutuas de su convivencia. Por ejemplo, la simbiosis de las bacterias rizobiáceas con las leguminosas se caracteriza por un típico mutualismo. Las bacterias rizobiáceas viven en las raíces de la planta leguminosa, mientras que la propia planta, a su vez, utiliza para su nutrición combinaciones nitrogenadas, que las bacterias producen empleando el nitrógeno atmosférico.

Algunas bacterias del grupo de la flora intestinal se encuentran en simbiosis con el organismo de los animales en que habitan. Estos microbios mutualistas se nutren con los residuos alimenticios que llegan hasta las porciones inferiores del intestino, mientras que las vitaminas que ellos producen son aprovechadas por los animales para sus reacciones biocatalíticas.

Parasitismo es un estado de simbiosis, en el cual un organismo (el parásito) vive a costa del otro (el hospedero), ocasionándole perjuicios. Muchos microorganismos parásitos poseen la capacidad de provocar enfermedades infecciosas de las plantas y de los animales.

Las especies de microorganismos que producen enfermedades se denominan *patógenas*, habiéndose adaptado en el proceso de su evolución al tipo de alimentación parasitaria en los tejidos y en los humores del organismo animal. El organismo susceptible infectado responde a la penetración del microbio patógeno con reacciones biológicas específicas y no específicas, que se revelan en forma de manifestaciones típicas o atípicas de la enfermedad, así como con diferentes reacciones adaptativas de defensa.

Ya en su tiempo J. Henle y, más tarde, R. Koch (1878, 1882), formularon tres condiciones que deben estar presentes para que un microorganismo dado pueda ser reconocido como agente de la enfermedad. La tríada de Henle-Koch consiste en lo siguiente: 1) el microbio, agente de la enfermedad, debe encontrarse en todos los casos de la misma y no descubrírsele en las personas sanas, ni en enfermos que padezcan otras afecciones; 2) el microorganismo causante de la enfermedad debe aislarse del organismo afectado en cultivo puro y 3) el cultivo puro del microbio que se ha aislado debe provocar la misma infermedad cuando se le inocula a animales susceptibles. En la actualidad esa *tríada* ha perdido importancia en grado considerable.

Para que se produzca y se desarrolle un proceso infeccioso son necesarias tres condiciones: 1) la presencia del microbio patógeno; 2) que el microbio patógeno penetre en el organismo susceptible y 3) determinadas condiciones del medio externo, en que tiene lugar la acción recíproca entre el micro y el macroorganismo.

Las relaciones recíprocas del microorganismo patógeno con el macroorganismo susceptible se verifican en condiciones complejas de **parasitocenosis**, es decir, en diferentes correlaciones con otros microorganismos, incluidos los protozoos.

Las consecuencias de la introducción de los microorganismos patógenos en el organismo humano dependen, no sólo de la reactividad del macroorganismo, sino también de la microflora normal del individuo, la cual puede manifestarse, tanto en un sentido de antagonismo, como de sinergismo.

Junto con los microorganismos patógenos existe un grupo relativamente grande de microbios que ha recibido la denominación de patógenos condicionales, que habitan en la piel, en el intestino, en las vías respiratorias y en los órganos genitourinarios. En las condiciones fisiológicas normales de vida, los microbios patógenos condicionales no provocan enfermedades, es decir, son saprófitos, pero en los casos de cansancio excesivo, de recalentamiento, de enfriamiento, de intoxicación o de influencias de irradiaciones ionizantes sobre el organismo hospedero, se hacen capaces de provocar diferentes enfermedades: autoinfecciones.

PARTICULARIDADES FUNDAMENTALES DE LOS MICROORGANISMOS PATOGENOS

Se denomina **patogenicidad** la capacidad potencial de determinadas especies de microorganismos de provocar un proceso infeccioso. La patogenicidad se caracteriza por un complicado conjunto de propiedades del microbio, que se han formado en el proceso del desarrollo histórico de la lucha por la existencia y la adaptación a la vida parasitaria en el organismo de las plantas, de los animales y del hombre. La patogenicidad es un carácter propio de la especie en los microorganismos patógenos.

Los microbios patógenos, como irritantes, se caracterizan, en su mayoría, por una acción específica: cada especie es capaz de provocar un proceso infeccioso determinado.

La especificidad del proceso infeccioso es un carácter muy importante, que se manifiesta por la localización del agente etiológico, por la selectividad de las lesiones que produce en tejidos y órganos, por el cuadro clínico de la enfermedad, por el mecanismo de la eliminación de los microbios del organismo y por la formación de la inmunidad. Las particularidades de cada agente infeccioso, como estimulante extraordinario, se tienen en cuenta al elaborar los métodos de diagnóstico clínico y de laboratorio, de tratamiento y profilaxis de las enfermedades infecciosas.

En la especificidad de los microorganismos patógenos y en su capacidad para provocar la enfermedad en determinadas especies de animales hospederos, juegan un importante papel los factores ecológicos, establecidos históricamente, que aseguran un carácter determinado y constante a la transmisión del agente patógeno, desde el organismo de un individuo al de otro.

Virulencia. Se entiende por virulencia el grado de patogenicidad de un cultivo (cepa) determinado. Por tanto, la virulencia es un índice del carácter cualitativo, individual, del microorganismo patógeno.

La virulencia de los microbios patógenos varía bajo la influencia de las condiciones naturales.

La virulencia se puede incrementar mediante pases sucesivos a través de animales de laboratorio susceptibles, así como también mediante su transformación, transducción y conversión lisogénica (ver "Genética de los microorganismos").

La debilitación de la virulencia se logra mediante la actuación de diversos factores sobre el microorganismo: las fuerzas defensivas del organismo, los preparados antimicrobianos, las temperaturas elevadas, los sueros inmunes, las substancias desinfectantes, las resiembras de un medio nutritivo a otro, etc. La debilitación artificial de la virulencia de los microorganismos patógenos se utiliza en gran escala para la preparación de vacunas vivas, empleadas para la profilaxis específica de muchas enfermedades infecciosas.

Para caracterizar los microbios patógenos se ha establecido una unidad de virulencia — la Dlm (dosis letalis minima) —, que representa la mínima cantidad de microbios vivos, que provocan la muerte de los animales de laboratorio correspondientes en un plazo determinado. Como quiera que los animales poseen una susceptibilidad individual respecto del microbio patógeno, se ha establecido, con el objeto de poder hacer más exacta su caracterización, la dosis mínima mortal —Dcl (dosis certa letalis) —, bajo cuya acción debe morir el ciento por ciento de los animales usados en la experiencia. Actualmente se considera más apropiada la Dl_{50} (dosis que causa la muerte del 50% de los animales inoculados), cuyo empleo garantiza el menor error al calcular la virulencia de las bacterias patógenas y puede servir de criterio objetivo, en comparación con otras unidades de virulencia.

La cantidad determinada de bacterias patógenas que es capaz de provocar la enfermedad infecciosa ha recibido la denominación de dosis infecciosa del microorganismo patógeno.

La acción de pequeñas y grandes dosis de microbios tiene una gran importancia en el desarrollo del proceso infeccioso, en la duración del período de incubación (latente), en la gravedad y en la forma de terminación de la enfermedad.

En condiciones favorables, una sola célula bacteriana, que se divide cada 20 minutos, puede dar origen a una descendencia de 250.000 individuos al cabo de 6 horas. Pasadas algunas horas más, el número de microbios generados llega a ser de muchos miles de millones, lo que representa una enorme carga fisiológica para los tejidos y órganos del organismo infectado.

La virulencia de los microorganismos patógenos está vinculada a la toxicogénesis, a la capacidad de invasión, a la capsulogénesis, a su agresividad y a otros factores.

Toxinas microbianas. Por el carácter de su formación, las tóxinas microbianas se subdividen en exotoxinas y endotoxinas. Entre las exotoxinas se incluyen las que producen los agentes del botulismo, del tétanos, de la gangrena gaseosa anaerobia, de la difteria, de algunas especies de shigellas, de estafilococos y de estreptococos hemolíticos.

Las exotoxinas difunden fácilmente desde la célula al medio circundante en que se nutren, se caracterizan por su elevada toxicidad y ejercen su acción sobre el organismo susceptible a dosis muy reducidas. Las exotoxinas tienen propiedades de fermentos, capaces de hidrolizar substancia de importancia vital para las células, tejidos y órganos. Desde el momento de la introducción de las exotoxinas en el organismo animal hasta el comienzo de la enfermedad transcurre un determinado período de latencia, que varía desde algunos minutos (toxinas del estafilococo y del Clostridium septicum) hasta varias horas y días (toxina botulínica). Las exotoxinas ejercen efectos farmacológicos selectivos, afectando determinados órganos y tejidos del organismo.

La toxina diftérica produce la necrosis de los tejidos en el lugar de su introducción, provoca lesiones de las glándulas suprarrenales y del miocardio. La toxina tetánica afecta las células nerviosas motoras, etc.

Cuando se inyectan parenteralmente en el organismo exotoxinas, en la sangre se producen substancias específicas (anticuerpos), capaces de neutralizarlas.

Por su estructura química, las exotoxinas pertenecen a las substancias de naturaleza proteínica. Son poco resistentes a la acción de la luz, del oxígeno y de la temperatura (se destruyen a 60-80°C en el curso de 10 a 60 minutos e instantáneamente por la ebullición). En estado seco son más resistentes a la acción de las temperaturas elevadas, a la de la luz y la del oxígeno. La adición de sacarosa a las toxinas aumenta su resistencia al calor. Bajo la acción de formalina al 0,3-0,4% y de una temperatura de 38-40°C, la exotoxina diftérica pierde sus propiedades tóxicas, al cabo de 30 días, transformándose en anatoxina.

Unas exotoxinas (diftérica, tetánica y la de la gangrena gaseosa) se destruyen bajo la acción de los fermentos digestivos, a consecuencia de lo cual son inocuas cuando se introducen por vía bucal, mientras que otras (la botulínica, las del Clostridium perfringens y las de los estafilococos patógenos) no se destruyen en el estómago ni en el intestino, por lo que pueden provocar la intoxicación del organismo cuando se ingieren por vía oral.

La intensidad de acción de las toxinas se determina en animales de laboratorio que son susceptibles a las mismas, de acuerdo con su Dlm y Dl_{50}. Así, por ejemplo, una Dlm de toxina diftérica representa la cantidad mínima de la misma que, inyectada subcutáneamente a los cobayos, con un peso de 250 gramos, produce la muerte de estos animales en el término de 4 días.

La dosis letal mínima de toxina diftérica nativa para el cobayo se encuentra alrededor de 0,002 ml; la tetánica, para el ratón blanco, es de 0,000005 ml y la botulínica, para el cobayo, entre 0,00001 hasta 0,000001 ml.

En estos últimos años se han obtenido en estado puro las toxinas tetánica, botulínica y diftérica. La purificación se realiza por distintos procedimientos: coagulación en el punto isoeléctrico, precipitaciones repetidas con ácido tricloracético a baja temperatura y un pH=4,0 tratamiento con sulfato de amonio o por su adsorción con diversas substancias.

Las toxinas purificadas se caracterizan por su elevada toxicidad para los animales de laboratorio susceptibles. Por ejemplo, un miligramo de toxina diftérica contiene 40.000.000 de Dlm para el cobayo y un miligramo de toxina botulínica, 1.000.000.000 de Dlm para el ratón blanco. Las toxinas cristalizadas son aún más tóxicas.

Los agentes etiológicos del tifus abdominal, de los paratifos, de la disentería, de la gonorrea, de la meningitis y de otras muchas enfermedades producidas por bacterias gramnegativas patógenas, no producen exotoxinas, pero contienen endotoxinas. Las endotoxinas están firmemente fijadas al cuerpo de la célula bacteriana, son menos tóxicas y actúan sobre el organismo a grandes dosis. Su período de latencia es, generalmente, de algunas horas y tienen un efecto selectivo débilmente acusado. Por su estructura química, las endotoxinas representan compuestos glúcido-lípidos y polisacáridos o complejos fosfolípido-proteínicos. Son termorresistentes; ciertas endotoxinas soportan la ebullición y su calentamiento en la autoclave a la temperatura de 120 °C, durante 30 minutos. Bajo la influencia de la formalina y de la temperatura se debilita, parcialmente, su toxicidad (tabla N 9).

Tabla 9

Características comparativas de las toxinas

Exotoxinas	*Endotoxinas*
Constan de substancias proteínicas, poseen las propiedades de los fermentos, habiéndose obtenido algunas en estado cristalizado	Constan de complejos glúcido-lípido-proteínicos, de combinaciones glúcido-lipídicas y de complejos poli sacáridos específicos
Difunden fácilmente de la célula al medio circundante	Están firmemente fijadas al cuerpo de la célula bacteriana
Altamente tóxicas, caracterizándose por provocar lesiones electivas de algunos organos y tejidos	Son menos tóxicas y su acción electiva poco pronunciada
Termolábiles.	Termostables.
Inyectándolas por vía parenteral suscitan la formación de anticuerpos muy activos: las antitoxinas	Cuando se las inyecta parenteralmente se forman precipitinas, lisinas, opsoninas, aglutininas, anticuerpos fijadores del complemento
Bajo la influencia de la formalina al 0,3-0,4% y de la temperatura de 38-40°C se transforman en anatoxinas	Por la acción de la formalina y de temperatura se inactivan parcialmente

Por su composición química, las toxinas se dividen en proteínicas, glucidolipídicas y polisacarídicas.

Las toxinas de naturaleza proteínica fueron obtenidas, al comienzo, de las plantas (ricina, de la semilla del ricino; robina, de la raíz de la acacia) y de los animales (venenos de serpientes).

Las toxinas proteínicas, por el carácter de sus relaciones recíprocas con las células que las producen, se clasifican en 3 grupos:

1) Toxinas presentes en el medio de cultivo y que se separan de las células bacterianas mediante la filtración. Tales toxinas se denominan exotoxinas, por cuanto se eliminan por las células en el medio nutricio que las rodea.

2) Toxinas vinculadas más íntimamente al cuerpo bacteriano y que se obtienen mediante su extracción con ácidos o álcalis débiles.

3) Toxinas que están íntimamente fijadas al cuerpo de las bacterias, siendo necesario acudir, para su extracción, a la destrucción mecánica de las células, al empleo del ultrasonido, de la congelación y descongelación repetidas, de la digestión fermentativa y de agentes químicos. El segundo y el tercer grupo son endotoxinas, a las cuales pertenece la mayoría de las toxinas bacterianas.

Una gran parte de las toxinas bacterianas de naturaleza proteínica catalizan determinados procesos químicos, destruyen substancias de importancia vital, actúan a dosis extraordinariamente reducidas, presentan un período de latencia y deprimen las funciones defensoras de los tejidos. Algunas toxinas bacterianas tienen propiedades de lecitinasas. Por ejemplo, el Clostridium perfringens produce una exotoxina (lecitinasa C), que es capaz de descomponer la lecitina en fosforilcolina y un diglicérido. La necrosis del tejido muscular se produce como resultado de la acción combinada de la lecitinasa, la colagenasa y la mucinasa (hialuronidasa). La colagenasa y la mucinasa destruyen el tejido conectivo, que forma parte del músculo, y la lecitinasa disuelve la lecitina de las membranas de las fibras musculares. La hemólisis que se observa en la infección anaerobia gaseosa se produce como resultado de la lisis de la lecitina de la estroma de los eritrocitos.

Las toxinas bacterianas se caracterizan por su organotropismo (mono y politropismo), a consecuencia del cual los microbios toxicogénicos condicionan la necrosis del tejido en el foco de localización del agente etiológico. La manifestación necrótica de las toxinas tiene para el agente etiológico una importante significación de adaptación: en primer término, las toxinas transforman el tejido vivo y reactivo en un substrato inocuo para el microbio patógeno y, en segundo término, el tejido necrotizado defiende al parásito de la acción que sobre él podrían ejercer las reacciones defensivas del macroorganismo.

Las toxinas se consideran como venenos de los fermentos, que tienen la propiedad de suspender los procesos del metabolismo nutritivo. Este punto de vista se valora como el más verosímil. Se supone, que en el proceso de desarrollo fue aumentando progresivamente, en las células saprofíticas, que comenzaban a entrar en simbiosis con los organismos animales, la capacidad de elaborar fermentos que facilitasen la convivencia con los tejidos y aumentasen su capacidad vital a cuenta del hospedero. Con motivo de la consolidación de la forma parasitaria de vida, en el curso del tiempo se fueron especializando, cada vez más, los fermentos bacterianos y, como resultado de ello, los fermentos adaptivos se convirtieron en venenos de fermentos: las exotoxinas. De esta manera, se puede admitir, que las infecciones tóxicas se constituyeron en un período ulterior, habiendo sido precedidas de un sencillo parasitismo y de enfermedades de carácter séptico.

En opinión de A. Pappenheimer, la toxina diftérica constituye un producto de síntesis incompleta del citocromo B. La toxina diftérica y el componente proteínico del citocromo B de las corinebacterias diftéricas son, entre sí, semejantes por su origen y su estructura. Si se mantiene en el medio de cultivo una concentración de hierro equivalente a 0,5 miligramos por litro, las corinebacterias diftéricas no eliminan porfirina ni toxina. Si la concentración de hierro en el medio de cultivo no es superior a 0,1 mg por litro, la corinebacteria diftérica comienza a producir porfirina y el componente proteínico (toxina) del citocromo B, pero los elimina al medio circundante, ya que sin hierro no se forma la complicada molécula proteínica. Es posible que la formación de toxina esté relacionada con la lisogenicidad del cultivo. Esta relación está particularmente marcada en las corinebacterias diftéricas de tipo gravis. Sin embargo, no se ha establecido la existencia de una dependencia directa entre la lisogenicidad y la capacidad toxicogénica.

Las exotoxinas tienen la propiedad de provocar el fenómeno de *la potenciación*, cuando bajo la influencia de una mezcla de toxinas actúan con mayor intensidad sobre el organismo. Con particular evidencia se manifiesta la acción potenciante de las toxinas de clostridios de la infección gangrenosa anaerobia y de los estafilococos o de la corinebacteria diftérica y los estafilococos.

Toxinas glúcido-lipídicas. Estas toxinas se encuentran en las bacterias gramnegativas (del tifus abdominal, paratíficas, disentéricas, vibriones, brucellas, meningococos y otras), pero no las contienen las grampositivas.

Por su composición química, las toxinas glúcido-lipídicas son combinaciones de polisacáridos (50-65%) con ácidos grasos (20-25%), conteniendo, además, los ácidos acético y fosfórico.

Su estudio ulterior ha permitido demostrar que este género de toxinas no son combinaciones puras glúcido-lipídicas, sino que en su composición entran también substancias nitrogenadas y proteínas, por lo que se las debe considerar como complejos glúcido-lípido-proteínicos.

Toxinas polisacáridas. Muchos investigadores han logrado extraer de las bacterias substancias tóxicas, que no contienen proteínas y que, por su composición, son polisacáridos específicos, que se diferencian de los polisacáridos corrientes en que contienen glucosa, galactosa, manosa, arabinosa, ramnosa, aminosacáridos, lípidos y otras substancias.

Más tarde, se puso en evidencia que, por lo visto, no existen toxinas polisacáridas totalmente libres de proteínas, aunque, sin embargo, hay muchos fundamentos para afirmar que algunas toxinas (estreptocócica, meningocócica y disentérica) contienen una gran cantidad de hidratos de carbono. Con los polisacáridos está relacionada su especificidad de tipo, que se manifiesta en las reacciones tóxicas y de inmunidad.

Las toxinas polisacáridas, a pesar de la gran variación de su composición química, se caracterizan por sus propiedades hemolíticas, leucotáxicas y neurotropas.

Algunas toxinas proteínicas producen la hemólisis de los eritrocitos (neumococos, estafilococos, estreptococos y otros). La hemolisina neumocócica se libera de las células por autólisis y su inyección intravenosa a los cobayos les provoca la muerte. Si se la inyecta subcutáneamente a pequeñas dosis, condiciona la producción de anticuerpos en el organismo. Esta toxina se neutraliza con colesterina, pepsina, papaína o tripsina. La actividad hemolítica de la toxina neumocócica se determina por el grado de hemólisis que produce en una suspensión de eritrocitos al 1%. Por sus propiedades físicas y químicas, la hemolisina purificada y de elevada actividad se considera como una toxina proteínica. Su mecanismo de acción sobre los eritrocitos no está claro. Unos la consideran como un fermento, del que los eritrocitos serían el substrato, mientras que otros autores niegan la naturaleza enzimática de la hemolisina. La hemolisina estreptocócica tendría propiedades semejantes a la hemolisina neumocócica.

Por el carácter de su acción sobre los eritrocitos se distinguen las hemolisinas alfa y beta. Los microbios que producen *hemolisina alfa*, forman en el agar-sangre colonias verdes o verdeobscuras, a consecuencia de la hematometamorfosis del hierro de los eritrocitos. *Las hemolisinas beta* disuelven los eritrocitos y, cuando se cultivan bacterias que las producen, aparecen, alrededor de las colonias, zonas transparentes de hemólisis.

Además, muchos microbios patógenos producen hemolisinas gamma, que provocan la hemólisis de los eritrocitos humanos, del conejo y del cobayo y que se caracterizan por su reducida resistencia al calentamiento. También se han encontrado hemolisinas delta, que destruyen los eritrocitos del hombre y de algunos animales; las producen, por ejemplo, algunas cepas patógenas de estafilococos.

Los estafilococos y los estreptococos producen *leucocidina*, que destruye los leucocitos polimorfonucleares.

Las cepas patógenas de estafilococos forman *coagulasa*, que provoca la coagulación del plasma sanguíneo humano, equino y del conejo. La coagulasa no modifica el plasma sanguíneo del cobayo, de las ratas ni de las aves.

También poseen propiedades tóxicas algunos fermentos de las bacterias. Así, por ejemplo, más de 200 especies de microorganismos (bacterias de la neumonía, de la ozena, del rinoscleroma, los proteus, las cepas continentales del agente de la peste y otros), producen *ureasa*, que ha resultado ser un fermento tóxico.

Muchas *descarboxilasas* de aminoácidos, producidas por los agentes etiológicos de la gangrena gaseosa y otros microorganismos, también poseen propiedades tóxicas.

Entre las toxinas-fermentos, se encuentran *las lecitinasas*, que se dividen en A, B y C. *La lecitinasa* A se encuentra en los venenos de serpientes, de abejas y de los escorpiones; *la lecitinasa* B es propia de las plantas y *la lecitinasa* C la producen muchos microbios patógenos, sobre todo algunos agentes de la gangrena gaseosa.

El Clostridium perfringens produce una alfa-toxina típica, que se considera como un fermento bacteriano específico.

Algunos microorganismos producen substancias tóxicas: metilamina, dimetilamina, histamina, colina, neurina y otras. Las aminas tóxicas son productos de la desintegración de las proteínas bacterianas y pueden acumularse en alimentos descompuestos y constituir una fuente de intoxicaciones alimenticias.

Ciertas bacterias producen *amoníaco* y son causa de intoxicaciones amoniacales (Clostridium histolyticum y otros). El amoníaco se forma como resultado de la desaminación de los aminoácidos.

Toxinas de las rickettsias y de los virus. Las toxinas de las rickettsias son extraordinariamente lábiles, estando íntimamente vinculadas al cuerpo de las propias rickettsias. Estas toxinas se destruyen con relativa rapidez al morir las rickettsias, bajo la acción de la formalina o del calentamiento hasta 56-60° C durante 30 minutos.

Los virus patógenos para el hombre también contienen componentes tóxicos. Estos fueron encontrados en el agente etiológico de la gripe, en el de la parotitis y otros. Las toxinas de los virus son termolábiles y susceptibles a la acción de la formalina y de otras substancias. Las substancias tóxicas del virus de la gripe se ponen de manifiesto inyectándolas en la cámara anterior del ojo del conejo o del cobayo, en los cuales, pasadas 24 horas, aparece hinchazón e hiperemia del iris y congestión vascular, formándose, a los dos días, un enturbiamiento de la córnea. Las toxinas de las rickettsias y de los virus se neutralizan fácilmente con los sueros inmunes específicos.

Las toxinas condicionan una perturbación del metabolismo material, modifican el contenido en adrenalina y ácido ascórbico. Bajo la influencia de las toxinas tiene lugar una profunda inhibición de tan importante eslabón de los procesos metabólicos, como es el ciclo oxidativo de los ácidos tricarbónicos de Krebs.

Tanto las manifestaciones locales de la intoxicación, como las generales, se acompañan de modificaciones morfológicas de los elementos figurados de la sangre y de su composición proteínica y enzimática, al mismo tiempo que se originan modificaciones serológicas (formación de anticuerpos) y perturbaciones clínicas generales (fiebre, modificaciones neurosíquicas) de los órganos respiratorios, del sistema cardio-vascular, etc. Las alteraciones anatómicas se caracterizan por procesos inflamatorios de los ganglios linfáticos o lesiones de determinados órganos y tejidos.

Propiedades invasoras de las bacterias patógenas. Los microorganismos virulentos se caracterizan por su propiedad para penetrar en los tejidos del organismo infectado.

Mediante el análisis químico se ha demostrado, que una importante parte de la substancia fundamental del tejido conectivo contiene un polisacárido, *el ácido hialurónico*, que tiene la propiedad de prestar resistencia a la penetración de substancias extrañas en el tejido y, entre ellas, a la penetración de los microbios patógenos.

Esta barrera defensiva del tejido conectivo puede ser vencida a consecuencia de la destrucción del ácido hialurónico, debida a la acción de substancias tóxicas de origen animal, vegetal y microbiano. En 1928, F. Durán-Reynals demostró que, cuando se inocula a los conejos con virus de la vacuna antivariólica (viruela de los bovinos), puede intensificarse notablemente el proceso infeccioso, si se inyecta, al mismo tiempo, en la piel, conjuntamente con el virus, un extracto acuoso de testículo de conejo, de cobayo o de rata. Además, quedó demostrado, que los factores que tienen la facultad de incrementar la permeabilidad de los tejidos se encuentran en algunas bacterias, en los venenos de ofidios y en distintos tejidos y órganos de los animales. Las substancias que provocan tales modificaciones de la permeabilidad tisular se denominan *factores de difusión.*

De diferentes tejidos se ha aislado un fermento especial que hidroliza el ácido hialurónico. Esta enzima, que recibió la denominación de *hialuronidasa* resultó ser análoga a otros factores de difusión.

Los factores de difusión se caracterizan por su extraordinaria actividad; actúan en dosis muy reducidas, se destruyen por la acción de la temperatura a 60° C en el curso de 30 minutos y poseen propiedades enzimáticas.

Entre los factores de difusión se cuenta no sólo la hialuronidasa, sino también substancias de diversa naturaleza, como la fibrinolisina, que producen los estreptococos hemolíticos del grupo A, los estafilococos patógenos, los clostridios de la gangrena gaseosa anaerobia y otros. Los factores de difusión intensifican la acción primaria local de los microorganismos patógenos, que afectan al tejido conectivo y contribuyen al desarrollo de la infección general. Se han encontrado en muchas bacterias patógenas (estafilococos, estreptococos, neumococos, los agentes de la gangrena gaseosa, del tétanos, de la difteria, etc.).

La influencia de los factores de difusión sobre el carácter del curso de la enfermedad infecciosa se encuentra en cierta dependencia de la virulencia del agente etiológico. Cuando tales microorganismos, como el estafilococo, la E. coli o los proteus poseen una débil virulencia, el factor de difusión intensifica el proceso infeccioso, si se inocula el microbio en gran cantidad; con una elevada virulencia del agente infeccioso (micobacteria de la tuberculosis, neumococo del tipo I), el factor de difusión agudiza la infección, incluso cuando se trata sólo de un limitado número de bacterias y, a veces, con unos cuantos ejemplares solamente.

Papel de la substancia capsular en la virulencia de las bacterias. Algunos microorganismos patógenos (bacilo de la pústula maligna, Clostridium perfringens, neumococos, agente de la peste y de la tularemia) tienen la facultad de formar cápsulas, cuando se encuentran en el organismo del hombre o de los animales. Hay otros microorganismos que forman cápsulas, lo mismo cuando se encuentran en el organismo, que cuando crecen en los medios de cultivo (agente del rinoscleroma, de la ozena y de la neumonía de Friedländer).

La formación de cápsula proporciona a las bacterias una resistencia contra la fagocitosis y la acción de los anticuerpos, incrementando su capacidad invasora. Así, por ejemplo, los bacilos de la pústula maligna encapsulados, no sufren la fagocitosis, mientras que las variedades no capsuladas se fagocitan con facilidad.

La mayor virulencia de los microorganismos encapsulados está asociada a la presencia de substancias tóxicas que se encuentran en la cápsula.

Por su composición química, la substancia de la cápsula consta en unas especies bacterianas, de polisacáridos complejos y, en otras, de proteínas. Dicha substancia puede ser distinta en diferentes cepas de una misma especie y puede ser también semejante en bacterias diferentes. En los polisacáridos capsulares puede haber compuestos nitrogenados y no nitrogenados, dotando a los microorganismos de su especificidad de tipo. En los neumococos de los tipos II y III, la cápsula consiste de un glucósido del ácido celobiurónico, altamente polimerizado, y los de los tipos I y IV tienen una cápsula compuesta de aminoazúcares y ácidos orgánicos también muy polimerizados. En algunos bacilos, la cápsula está constituida por un polipéptido del ácido d-glutamínico. En las bacterias tipo Friedländer de la neumonía hay un polímero de hidrato de carbono y en los bacilos de la pústula maligna, una glucoproteína.

Agresinas de las bacterias. Además de su toxicidad y de su capacidad invasora y capsulogénica, los microorganismos patógenos poseen la propiedad de eliminar substancias que deprimen las fuerzas defensivas del organismo e incrementan la actividad patógena de muchos agentes infecciosos. A esas substancias O. Bail las designó con el nombre de agresinas y fueron halladas en los exudados pleural y peritoneal de animales de laboratorio, a los cuales se habían inoculado bacilos de la pústula maligna, neumococos y otros microorganismos. Las propias agresinas, de por sí, liberadas por filtración de las bacterias y células de los exudados, resultan inocuas cuando se las inyecta a los animales, pero adicionadas a una dosis no mortal del microorganismo condicionan el desarrollo de un proceso infeccioso grave que, frecuentemente, se termina con la muerte del animal.

Las agresinas fueron halladas en los agentes etiológicos del tifus abdominal, de los paratifus, del cólera, de la pústula maligna, de la difteria, de la peste, de la tuberculosis y de las enfermedades purulentas.

La naturaleza de las agresinas no está aún completamente aclarada. E. Sauerbeck considera que las agresinas de Bail son substancias tóxicas del cuerpo microbiano. E. Rosenau las denomina *virulinas*. N. Chistovich y V. Yuevich obtuvieron, de diferentes cultivos, substancias capaces de ejercer una acción depresora sobre la fagocitosis (*antifaginas*).

Las antifaginas se caracterizan por su termostabilidad, destruyéndose por la ebullición durante 20 minutos. Se las obtiene de las suspensiones de cultivos en agar, diluidas en solución isotónica, N. Gamaleya encontró, en el exudado pleural, complejos que intensificaban la virulencia de las bacterias patógenas, a los cuales denominó predisposinas. Es posible que el antígeno defensivo de los bacilos de la pústula maligna sea un fermento extracelular, que deprime la reacción fagocitaria.

W. Brown y sus colaboradores demostraron, que las bacterias virulentas elaboran en el organismo una substancia especial, que estimula su crecimiento y que destruye los tipos avirulentos de esas mismas bacterias. Dicha substancia se originaría de los productos de la desintegración del ácido desoxirribonucleico.

Mecanismo de las infecciones producidas por virus. Como es sabido, los virus son parásitos intracelulares obligados. El mecanismo de las relaciones recíprocas del virus con la célula susceptible representa un ciclo extraordinariamente complejo, que consta de cinco fases: 1) adsorción del virus a la superficie de la célula susceptible; 2) penetración en la célula del virus o de su ácido nucleico, que desempeña la función de información genética; 3) bloqueo de la información celular; 4) síntesis de los componentes del virus y 5) expulsión de los virus de la célula.

La adsorción del virus se supone que tiene lugar como resultado de la fijación del mismo por receptores celulares, constituidos por mucopolisacáridos o lipoproteidos. Este proceso se prolonga de 10 a 60 minutos. De las células susceptibles, los virus no se liberan, mientras que las células no susceptibles los retienen muy débilmente. Algunos autores explican la falta de susceptibilidad a los virus por la ausencia de receptores específicos, sin los cuales la adsorción no se realiza.

En lo que se refiere al mecanismo de *la penetración del virus* en las células de los tejidos o de los órganos, existen diversos puntos de vista. Unos investigadores consideran que en las células penetra el virus completo, consistente de ácido nucleico y proteína, la cual no interviene ulteriormente en el desarrollo del proceso infeccioso. Según otra hipótesis, en la célula penetraría únicamente el ácido nucleico que, antes de introducirse en la misma, se liberaría de la proteína. Diversos investigadores han demostrado que el ácido ribonucleico de las cepas virulentas y débilmente virulentas de virus, obtenido mediante la desproteinización, posee en igual medida la propiedad de la información genética, penetrando libremente en la célula, eludiendo la fase de adsorción y realizando la síntesis del ácido nucleico viral y de la proteína.

En las fases tercera y cuarta del desarrollo del proceso infeccioso tiene lugar la inhibición de la información genética de la célula y la síntesis de los componentes del virus, que termina en el plazo de algunas horas y que se caracteriza por la producción del ácido nucleico en los nucléolos de la célula infectada, su penetración en el citoplasma y su fijación en los ribosomas, en los cuales se forma el nucleoproteido, que se une, a continuación, con los lípidos y polisacáridos de la célula. La reproducción del virus tiene lugar en el citoplasma de la célula infectada. De esta manera, bajo la influencia del virus, tiene lugar un acúmulo excesivo de proteínas y la perturbación de la coordinación de la síntesis celular, lo cual conduce a la muerte de la célula. Según datos de otros investigadores, la producción del ácido nucleico del virus se verifica en el núcleo, y la síntesis de la proteína, en el citoplasma. Algunos virus (el del herpes simple, los adenovirus y otros) se forman en el núcleo de la célula infectada. El virus adulto, al ser expulsado de la célula, adquiere una envoltura lípido-polisacarídica.

La expulsión del virus de la célula se realiza de distintas formas. En unas enfermedades producidas por virus, la expulsión de este último va acompañada de la muerte de la célula, mientras que en otras no se desintegran ni el núcleo ni el citoplasma. El efecto citopatógeno se caracteriza por la multivariedad de las manifestaciones morfológicas: lesiones del núcleo en las enfermedades producidas por adenovirus, del citoplasma en la gripe y del núcleo y del citoplasma en la poliomielitis y en la encefalitis. De tal forma, que en el mecanismo de las enfermedades provocadas por virus tiene lugar una reacción recíproca entre dos sistemas genéticos (genomas): el celular y el viral. En unos casos el virus causa la muerte de la célula o su lesión, mientras que en otros se origina un proceso neoplásico. Como ya hemos señalado, la reacción recíproca del genoma del virus con el gen de la célula del hospedero, se inicia después de la penetración del virus en la célula y la desproteinización de su ácido nucleico. En la mayoría de los casos, los virus provocan la inhibición de la función del núcleo celular. En los virus que contienen ADN, el código genético está relacionado con el ADN y su expresión es el ARN, mientras que en los virus que contienen ARN, ambas funciones están unidas en la misma molécula de ARN y la inhibición del genoma celular se realiza con ayuda de las histonas, que se sintetizan en los ribosomas poco después de la desproteinización del ARN del virus. Estas histonas penetran en el núcleo celular y bloquean el ADN, impidiendo la síntesis del ARN informante de la célula, dando lugar a la suspensión o detención de la corriente informativa, que va del núcleo celular al citoplasma y que garantiza los procesos metabólicos. De esta manera, su trabajo ulterior se realiza por el programa del genoma del virus. Por consiguiente, el ARN del virus, liberado de la envoltura proteínica, deprime la actividad del genoma celular, induce la síntesis de la propia polimerasa, para, después, comenzar la reproducción del ARN del virus y la síntesis de las proteínas estructurales, que culmina con la formación de partículas de virus adultas. Estos procesos se verifican siguiendo un orden severo: síntesis de proteínas precoces, replicación del ARN del virus y síntesis de las proteínas tardías (estructurales).

Sin embargo, la acción recíproca entre el virus y la célula no se reduce al mecanismo expuesto. Así, por ejemplo, si el virus de la viruela se introduce mediante la pinocitosis, los fermentos de la envoltura celular destruyen únicamente las membranas externas, dejando intactos los nucleótidos del virus. Las proteínas de las envolturas externas o los productos de su desintegración difunden en el núcleo de la célula, inducen la actividad del gen (cistrón) responsable de la síntesis del fermento, con ayuda del cual tiene lugar la destrucción de las proteínas del nucleoide del virus de la viruela, liberando su ácido nucleico que, en adelante, realiza la formación de las partículas del virus.

En los virus de la gripe y de las enfermedades paragriposas, existe otro tipo de relaciones mutuas con las células del macroorganismo hospedero, que se manifiesta en que las proteínas las de células se incorporan en la composición de las partículas del virus. La cápsula del núcleo de estos virus, que tiene una estructura espiral, tubular, está integramente constituida por componentes específicos de los virus (ácidos nucleicos y proteína). En la composición de las membranas externas del virus, además de la hemaglutinina, también forman parte proteínas y lípidos del macroorganismo hospedero.

En los tumores producidos por virus (sarcoma de Roux, papiloma de Shope y otros), las alteraciones características consisten en la hiperplasia o el crecimiento anormal del tejido. La multiplicación de los virus en esas afecciones va acompañada del estímulo de crecimiento celular, lo que conduce a la formación de tumores y de necrosis de las células del tejido afectado.

En muchas enfermedades producidas por virus se ha demostrado la capacidad de estos últimos para provocar alteraciones intracelulares, dando lugar a la formación de un género especial de inclusiones, localizadas exclusivamente en el citoplasma (corpúsculos de inclusión de Guarnieri en el caso de la vacuna antivariólica, de Babes-Negri en la rabia, de Bollinger en la viruela de las gallinas, así como también en la glosopeda, en las verrugas del hombre, etc.), o únicamente en el núcleo (en el herpes simple, la varicela, la poliomielitis, la fiebre amarilla, la encefalitis de garrapatas primavero-estival, la hepatitis epidémica y el sarampión), o bien en el citoplasma y en el núcleo (en la viruela). Por su composición, los cuerpos de inclusión son muy diversos, pero la mayoría de ellos contiene partículas del virus. Algunos cuerpos de inclusión sirven de indicadores del diagnóstico.

PAPEL DEL MACROORGANISMO, DEL MEDIO CIRCUNDANTE Y DE LAS CONDICIONES SOCIALES EN LA GENESIS Y DESARROLO DEL PROCESO INFECCIOSO

La génesis de la enfermedad infecciosa depende de la reactividad del organismo humano, de la calidad y cantidad del agente etiológico, de la influencia del medio externo y de las condiciones sociales.

La penetración del agente infeccioso en el organismo no provoca siempre la enfermedad. En muchos casos se limita a la infección temporal, sin manifestaciones de enfermedad, o a provocar un estado en el cual el individuo se convierte en portador prolongado del germen (neumococo, adenovirus, enterovirus, virus del herpes, plasmodios del paludismo o Entamoeba histolytica).

La reactividad del organismo humano, su capacidad inmunológica para hacer inofensivos los microorganismos patógenos se encuentra en íntima relación con el medio exterior, con las condiciones de vida y de existencia, con el carácter del trabajo y de la alimentación, con el nivel higiénico-sanitario, el grado de cultura general y otros muchos factores.

El estado fisiológico del macroorganismo y su resistencia tienen una influencia decisiva sobre la aparición, el curso y la terminación de la enfermedad infecciosa.

Por diversas razones fisiológicas, también *la edad y el sexo* tienen cierta influencia sobre la susceptibilidad del individuo. El organismo femenino, por ejemplo, durante la menstruación, el embarazo y los partos , se hace más susceptible, especialmente a las afecciones provocadas por los estreptococos.

Los niños son más sensibles a algunas enfermedades infecciosas que los adultos, mientras que, respecto a otras, sucede lo contrario. La resistencia que los niños tienen respecto a muchas infecciones, hasta la edad de seis meses, se debe al insuficiente desarrollo de su sistema nervioso central, así como a la presencia de la inmunidad materna. Pero, al mismo tiempo, se ha comprobado que los niños son más susceptibles que los adultos a determinadas enfermedades (disentería, afecciones estafilocócicas, estreptocócicas, Coxsackie, colienteritis). La diferente resistencia a las enfermedades infecciosas, que está condicionada por la edad, depende del carácter del metabolismo, de las funciones de los órganos de secreción interna y de las peculiaridades de la inmunidad.

Algunos factores ejercen una influencia intensificadora en la receptividad del organismo a las enfermedades infecciosas. Entre dichos factores se encuentra el carácter de la alimentación (inanición completa, insuficiencia de proteínas, de grasas, de hidratos de carbono, de vitaminas o de microelementos), el cansancio excesivo, el enfriamiento, las malas condiciones higiénico-sanitarias del trabajo y de la vida, así como diversas enfermedades somáticas, las intoxicaciones crónicas y las perturbaciones de la actividad normal del sistema nervioso central.

La inanición completa va acompañada de la agudización de la tuberculosis, de la disentería, de la furunculosis y de otras infecciones. Como resultado de la inanición, se pierde, no sólo la inmunidad individual, sino también la propia de la especie. Así, por ejemplo, con la inanición se hacen susceptibles las palomas a la pústula maligna, respecto de la cual son resistentes en estado normal. La disminución de la resistencia en los animales se observa, no sólo como resultado de la inanición general, sino también a consecuencia de la insuficiencia de algunos de los componentes de la alimentación: proteínas, grasas o hidratos de carbono. La inanición se acompaña de perturbaciones del recambio proteínico, lo que conduce a una reducción de la síntesis de globulinas inmunizantes (anticuerpos) y a una disminución de la actividad de los fagocitos.

Una gran influencia sobre la receptividad a las enfermedades infecciosas ejercen *las hipovitaminosis*. La insuficiencia de vitamina A condiciona la aparición de catarros de las mucosas oculares y conduce a las xeroftalmías, a la aparición de afecciones cutáneas, de la bronconeumonía, de la gripe y de los catarros de las vías respiratorias superiores. Un déficit de vitamina B_1 produce un incremento de la receptividad a la lepra y a diversos microorganismos patógenos y condicionalmente patógenos. La hipovitaminosis C favorece la disminución de la resistencia del organismo a la tuberculosis, a la difteria, a las enfermedades estreptocócicas, estafilocócicas, neumocócicas y otras.

Tiene una gran importancia el hecho de que en muchas enfermedades infecciosas puede originarse una hipovitaminosis, a consecuencia de la acción nociva que ejercen muchos medicamentos sobre la flora normal del intestino, que proporciona al organismo las vitaminas del grupo B.

En estos últimos tiempos se presta mucha atención a las cuestiones relacionadas con el estudio del *recambio mineral*. Un déficit de hierro, calcio, magnesio, cobre, zinc, yodo, manganeso, boro, cobalto y molibdeno conduce a perturbaciones del metabolismo material, a una disminución de la resistencia del organismo y a un incremento de la receptividad a las enfermedades infecciosas. En pequeñas cantidades, los microelementos son capaces de aumentar las propiedades defensivas del macroorganismo, en particular, la actividad fagocítica de los leucocitos, que normalizan las funciones bioquímicas que se hallan perturbadas.

El agotamiento físico e intelectual, asociado a una distribución irracional del tiempo de trabajo y a perturbaciones del régimen de vida, provoca una debilitación de los mecanismos defensivos contra muchas enfermedades infecciosas.

El enfriamiento disminuye la resistencia del organismo respecto a los microorganismos patógenos y condicionalmente patógenos, facilita la aparición de neumonías, de catarros de las vías respiratorias superiores y de otras enfermedades. L. Pasteur demostró, que el enfriamiento provoca en las gallinas una perturbación de su inmunidad de especie contra la pústula maligna. Los pingüinos, mantenidos a temperaturas elevadas del medio externo, sucumben por autoinfección provocada por aspergilos.

El enfriamiento y también el recalentamiento del cuerpo de los animales, llevan consigo la perturbación de las reacciones biocatalíticas, la debilitación del organismo y la disminución de la inmunidad contra las enfermedades infecciosas.

Se sabe, por ejemplo, que los catarros agudos se observan con mayor frecuencia durante el período de otoño-invierno, mientras que las colienteritis, las infecciones Coxsackie y ECHO, durante el verano.

La acción de las radiaciones ultravioladas y solares sobre el organismo depende de la longitud de onda, de la intensidad y de la duración de su aplicación. Se ha observado que la luz solar actúa favorablemente sobre el organismo y aumenta en grado notable su resistencia a las infecciones. No obstante, en ciertos casos, la irradiación intensa y prolongada se acompaña de disminución de la resistencia del organismo humano contra diversos microorganismos patógenos. Por ejemplo, las recidivas primaverales del paludismo se observan en personas que están infectadas de plasmodios y que se han sometido a una intensa irradiación solar.

Las radiaciones ionizantes ejercen efectos que tienen una gran importancia teórica y práctica. Como se ha demostrado, pequeñas dosis de rayos Roentgen aumentan la resistencia de los animales con respecto a diversas enfermedades, mientras que las dosis elevadas la disminuyen, favoreciendo la activación de la microflora normal y la aparición de bacteriemia y septicemia. En estos casos se produce una perturbación de la permeabilidad de las mucosas, disminuyéndose su función de barrera, al mismo tiempo que se reduce considerablemente la actividad del sistema reticuloendotelial y las propiedades defensivas de la sangre.

Para el hombre representan un especial peligro las dosis crecientes de radiaciones ionificantes, que recibe como resultado del ensayo de armas atómicas. En la atmósfera tiene lugar una acumulación de estroncio radioactivo, que provoca profundas modificaciones de la función hemopoyética de la médula ósea, la formación de tumores y la perturbación de su capacidad de generación.

Las malas condiciones higiénico-sanitarias del trabajo y del género de vida ejercen una influencia desfavorable sobre el organismo humano. La insuficiencia de oxígeno en los locales, el exceso de ácido carbónico y de otros gases nocivos producen una intoxicación crónica, que facilita el desarrollo de la tuberculosis. La existencia en el aire de polvo que contenga gran cantidad de silicatos, lesiona las mucosas de las vías respiratorias e incrementa la posibilidad de infección con diferentes microorganismos, conduce a enfermar de tuberculosis, de actinomicosis, de aspergilosis, etc. La limitación de la insolación también provoca diferentes perturbaciones de la actividad del organismo y favorece el desarrollo de enfermedades.

Junto a los factores nocivos externos, también ejercen una gran influencia sobre la receptividad a las enfermedades infecciosas diferentes *afecciones somáticas* (diabetes y otras alteraciones de los órganos de secreción interna, las enfermedades del sistema cardiovascular, del hígado o de los riñones, la intoxicación crónica por el alcohol, la nicotina y otras substancias tóxicas).

En el mantenimiento de la constancia del medio interno del organismo tiene una gran importancia *el sistema hipófiso-suprarrenal*, cuyo estímulo está condicionado por la acción de los más diversos irritantes: el traumatismo mecánico, el frío, el calor, las radiaciones ultravioladas e ionizantes, los microorganismos y otros. Como resultado del exceso, de la insuficiencia o de la combinación anormal de algunas hormonas, como la somatotrópica (STH) y adrenocorticotrópica (ACTH) pueden generarse diversas perturbaciones de las funciones del organismo. Así, por ejemplo, la cortisona deprime la reacción inflamatoria y, por consiguiente, contribuye al desarrollo del proceso infeccioso; la hormona somatotrópica, por el contrario, estimula el proceso inflamatorio y ejerce una acción antiinfecciosa.

Merece una especial atención *la perturbación de la actividad normal del sistema nervioso central*. Como es sabido, los agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas son estimulantes biológicos extraordinarios.

En la práctica de las infecciones experimentales, sobre todo con agentes neurotrópicos, se había observado ya hace tiempo, que la inyección de material contagioso en el cerebro, se acompaña de un mayor tanto por ciento de terminaciones mortales.

Los trastornos síquicos también reducen la función reguladora del sistema nervioso central. Los enfermos de los hospitales siquiátricos sufren con más frecuencia de enfermedades infecciosas.

Bajo la influencia de diversas *calamidades nacionales* (hambre, guerra, terremotos, inundaciones) las enfermedades infecciosas adquieren una propagación masiva, acompañándose de elevada mortalidad e invalidez.

Por lo tanto, el proceso infeccioso es una manifestación de la unidad de los factores biológicos y sociales. El nivel de morbilidad, la gravedad del curso clínico de la enfermedad y la mortalidad se encuentran en íntima dependencia de la influencia que ejercen las leyes económicas fundamentales, que rigen en las formaciones sociales.

MECANISMO DE TRANSMISION DE LOS AGENTES INFECCIOSOS Y CLASIFICACION DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

En el proceso de la evolución, los microorganismos patógenos han adquirido la facultad de penetrar por diversas vías en el organismo humano y localizarse, electivamente, en los tejidos y órganos, en los que se desarrollan, provocando reacciones específicas de respuesta por parte del macroorganismo.

En la Microbiología médica se ha tomado como base para la clasificación de las enfermedades infecciosas el principio etiológico, que se funda en la especificidad de la acción de los diversos microorganismos. Como quiera que la cantidad de especies de microorganismos patógenos es relativamente grande, ha surgido la necesidad de agrupar todas las enfermedades infecciosas siguiendo un principio determinado, es decir, según el mecanismo de su transmisión, desde la fuente de la infección hasta el organismo humano receptivo. En la Unión Soviética se ha aceptado la clasificación (ver tabla N° 10) propuesta por L. Gromashevski. I. Yolkin y V. Zhdanov y sus colaboradores completaron dicha clasificación, dividiendo cada grupo de unidades nosológicas en dos series: *antroponosis*, que comprenden las enfermedades humanas y *zoonosis*, que comprenden las enfermedades propias de los animales, pero respecto a las cuales también es susceptible el hombre.

De esta manera, para cada agente etiológico existen determinados mecanismos de transmisión que determinan su localización. Son específicas no sólo las vías de penetración de los microorganismos patógenos, sino también los mecanismos para su eliminación del organismo. Esta particularidad de los agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas se tiene en cuenta al llevar a la práctica las medidas antiepidémicas y profilácticas.

Curso de la enfermedad infecciosa. La dinámica del desarrollo del proceso infeccioso se compone del período de incubación, del prodrómico, del acmé de la enfermedad y del período de curación (convalecencia). Desde el momento en que el microbio patógeno penetra en el organismo hasta el comienzo de las primeras manifestaciones de la enfermedad, transcurre un determinado intervalo de tiempo, que ha recibido la denominación de período de incubación, que es diferente en las distintas enfermedades, variando desde algunas horas (en el cólera, en las toxicoinfecciones y en la peste) hasta algunos meses e incluso años (en la leishmaniosis y la lepra).

La duración del período de incubación depende del grado de la inmunidad general y específica del organismo humano, de su reactividad, de su sensibilización (hipersensibilidad), de la influencia de factores nocivos del medio exterior, de las condiciones sociales de vida y de la dosis y la virulencia del agente infectante.

Durante el período de incubación tiene lugar la multiplicación y acumulación de microbios y de sus toxinas, la suma de las excitaciones que generan y la elevación de la reactividad del organismo humano respecto del agente infeccioso y de sus toxinas. La infección puede conducir a la aparición de la enfermedad, cosa que no ocurre, si el organismo es capaz de movilizar activamente sus fuerzas de defensa y hacer inofensivo al agente infeccioso que en él había penetrado.

Entre las infecciones que tienen diversos mecanismos de trans-

Tabla 10

Plazos del período de incubación de los grupos fundamentales de enfermedades infecciosas

Enfermedad	Duración del período de incubación en días			Observaciones
	media	mínima	máxima	
Infecciones intestinales				
A. Antroponosis				
Tifus abdominal	14	7	21—28	
Paratifus A	8	2	14	
Paratifus B	6	3	15	
Disentería	3	2	7	
Amibiasis	20—30	2	45	
Cólera	2—3	algunas horas	6	
B. Zoonosis				
Toxiinfección alimenticia (salmonelosis)	6—24 horas	2—3 horas	1—2	
Botulismo	1—2 días	idem	10	
Brucelosis	14	7	14—30	
Leptospirosis ictérica	7	3—4	20	
Infecciones de las vías respiratorias				
Gripe	2	algunas horas	3	
Escarlatina	5—7	1	12	
Difteria	5	2	10	28 días en los inyectados con gammaglobulina
Sarampión	10—11	6	18	
Tos ferina	9	2	15	
Varicela	14	10	21	
Viruela natural	13—14	5	17	
Encefalitis epidémica	21	14	28	
Parotitis epidémica	18	3	30	
Meningitis »	2—3	algunas horas	7	
Lepra	3—5 años	1 año	8 años	Hasta 25—35 años
Infecciones sanguíneas				
A. Antroponosis				
Tifus exantemático epidémico	10—14	5	21	
Tifus recurrente	5—7	2	14	

Enfermedad	Duración del período de incubación en días			Observaciones
	media	mínima	máxima	
Paludismo	12	6	31	En los casos de fiebre terciana a veces 11 meses
Dengue	5—9	4	15	
Fiebre amarilla	4	1	12	
Fiebre parataci	5	2	8	
B. Zoonosis				
Fiebre Q	19—20	14	26	
Tifus recurrente (de garrapatas)	7	5	10	
Encefalitis de garrapatas (primaveroestival)	14	8	23	
Encefalitis japonesa (otoñal)	14	4—7	21	
Tripanosomiasis	12	8	21	
Infecciones venéreas cutáneas.				
A. Antroponosis				
Gonorrea	3	1	14—21	
Sífilis	21	10	50	
B. Zoonosis				
Tétanos	7—10	1	40	A veces hasta un año y más (en operaciones de extracción de trozos de metralla)
Gangrena gaseosa anaerobia	3	1	—	
Muermo	7	3	14	
Melioidosis	2—3	2	14	
Glosopeda	4	2	6	
Rabia	40	12	80	Hasta un año y más
Tracoma	8	5	14	
Infecciones con diferentes mecanismos de transmisión				
A. Antroponosis				
Poliomielitis	7	3	10	
Hepatitis epidémica	21—26	2—14	50 (150)	
Coxsackie	2—5			
Colienteritis	3—6	1	22	

Enfermedad	Duración del período de incubación en días			Observaciones
	media	mínima	máxima	
B. Zoonosis				
Peste	3—4	algunas horas	9—10	En los vacunados y en los enfermos a los cuales se ha inyectado suero o estreptomicina hasta 12 días
Pústula maligna	1—3	algunas horas	8	
Tularemia	3—8	1	21	
Leishmaniosis	21	10	9 meses	
Ornitosis	10	7	15—25	

misión se encuentran la tuberculosis, la bartoneliasis, la toxoplasmosis y otras.

Inmediatamente después del período de incubación se inicia, en algunas enfermedades, *el período prodrómico* (período precursor de la enfermedad), durante el cual faltan aún, en general, los síntomas característicos de la afección y aparecen manifestaciones generales no específicas, comunes a muchas enfermedades, (malestar, pérdida del apetito, debilidad, a veces temperatura subfebril), con la excepción del sarampión (mancha rojiza en la mucosa de la boca, mancha de Filatov o signo de Koplik) y de la viruela natural (erupción prodrómica en la cara y en las extremidades).

En el acmé de la enfermedad, el proceso infeccioso alcanza una elevada intensidad y se mantiene a este nivel durante un plazo determinado de tiempo, diferente para las distintas enfermedades. Cuando la afección sigue un curso favorable, pasa después al período de curación, con la particularidad de que, en unos casos, la enfermedad se termina por *la crisis*, o sea, un rápido descenso de la temperatura, acompañado de sudoración y, frecuentemente, de fenómenos de colapso vascular; en otros casos, el proceso de curación se caracteriza por una *lisis*, que consiste en el descenso paulatino de la temperatura y la debilitación de los fenómenos patológicos.

Las manifestaciones más típicas del proceso infeccioso son la temperatura, la inflamación y las perturbaciones de los sistemas nerviosos central y vegetativo. Además, se observan alteraciones orgánicas y funcionales de los órganos respiratorios, de la digestión, de la eliminación de orina y, en algunas infecciones, alteraciones de la piel, bajo la forma de diferentes tipos de erupciones.

Según V. Menkin, en la inflamación, las células afectadas eliminan: 1) leucotoxina, que aumenta la permeabilidad de los capilares y, de esta manera, favorece la ulterior emigración de los leucocitos en la zona inflamada; 2) un factor que condiciona el aumento de la leucocitosis durante la inflamación y que es una alfaglobulina termolábil, que actúa directamente sobre la médula ósea, provocando la irrupción de granulocitos inmaduros en la sangre; 3) necrosina, factor que condiciona la necrosis de los tejidos; 4) pirexina, polipéptido que produce la reacción febril durante la inflamación; 5) leucopenina, factor que provoca la disminución de los leucocitos en la inflamación y 6) exudina, polipéptido que estimula la exudación en los estadios tardíos de la inflamación.

Las citadas reacciones no abarcan a todos los mecanismos de la inflamación, en la cual juegan un gran papel la fagocitosis, las reacciones de los ganglios linfáticos regionales, los anticuerpos y otros factores.

La reacción inflamatoria se regula por el sistema hormonal (sistema hipofisario-suprarrenal). Al liberarse la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y los corticoides (hormonas de las glándulas suprarrenales), se produce una inhibición de los procesos inflamatorios. La secreción del factor X por la hipófisis y la eliminación de los corticosteroides preinflamatorios del tipo de la desoxicorticosterona, incrementan el potencial inflamatorio en todo el organismo.

VIAS DE PROPAGACION DE LOS MICROBIOS EN EL ORGANISMO

En el curso del desarrollo del proceso infeccioso, los microorganismos pueden llegar a la sangre desde el foco primario y propagarse por todo el organismo. Tal estado se denomina *bacteriemia* y, en los casos de las enfermedades producidas por virus, *virusemia*. Se observa bacteriemia en el tifus abdominal, en los paratifus, en la brucelosis y otras infecciones.

En muchas enfermedades infecciosas se puede producir un estado de *sepsis* o de *septicemia* (del griego sépticos-podrido y haima-sangre), cuando hay una invasión de microbios en muchos órganos y tejidos del organismo (pústula maligna, peste, enfermedades piógenas y otras afecciones sépticas). La sepsis se caracteriza no sólo por la presencia de bacterias patógenas y sus toxinas en los órganos y tejidos, sino también por los fenómenos reactivos que se acompañan de inflamación y de degeneración celular. Un rasgo característico de la sepsis es que siempre presenta un mismo cuadro clínico, independientemente de la especie a que pertenezca el agente etiológico, lo que dificulta hacer el diagnóstico de la enfermedad por su curso clínico. El proceso séptico, que se acompaña de la formación de focos purulentos en diversos órganos y tejidos, se denomina *septicopiemia*.

Algunos microorganismos patógenos (toxicogénicos), al penetrar en los tegumentos cutáneos, las mucosas, los tejidos y los órganos, ejercen una influencia sobre el organismo preferentemente por intermedio de sus exotoxinas (agentes del tétanos, del botulismo, de la difteria). En este caso se trata de *toxemia* (*toxinemia*).

La bacteriemia, la septicemia, la septicopiemia y la toxemia se acompañan, a veces, de diversas alteraciones de los tejidos y, particularmente, de la piel (erupciones de diferente morfología).

La patogénesis del proceso infeccioso (mecanismo de la aparición y desarrollo de la enfermedad) depende, no sólo de la masa de los cuerpos bacterianos y de las toxinas, sino también del conjunto de irritaciones que éstas provocan.

Numerosas investigaciones han demostrado, que la introducción repetida y sucesiva de pequeñas (submínimas) dosis de cultivo virulento o de toxina provoca en los animales una enfermedad típica, en muchos casos seguida de la muerte de los mismos. Si, por ejemplo, se inyecta diariamente a un cobayo durante 5-6 días 0,1 Dlm de toxina diftérica, muere el animal a pesar de que la dosis total inyectada de una vez (0,5-0,6 Dlm) no es mortal para estos animales. Se ha comprobado que la acción de tales dosis reducidas de toxina condiciona *la suma de las irritaciones tóxicas*, que depende de la dosis de toxina (intensidad de la irritación) y del intervalo entre las inyecciones (frecuencia de la irritación). El mismo cuadro se observa si se hace la inoculación intranasal de ratones blancos, que enferman y mueren a consecuencia de la introducción durante 5-6 días de una dosis de virus de la gripe equivalente a 1/100 ó 1/1000 Dlm.

Durante el período de hibernación de los roedores (marmotas, marmotas de Siberia, citilos, hamsters, murciélagos) se hacen más lentos todos los procesos vitales, instaurándose una depresión fisiológica y arreactividad de todos los tejidos y órganos, que condicionan una resistencia de los animales a la infección con microbios, que son patógenos para ellos, y una mayor resistencia a la acción de las toxinas.

FORMAS DE MANIFESTACION DE LA INFECCION

Por las formas de su manifestación, las infecciones se dividen en agudas y crónicas, evidentes y latentes, mixtas y secundarias.

Las infecciones agudas se caracterizan por su comienzo repentino y un curso relativamente corto (gripe, sarampión, escarlatina, los tifus exantemático y recurrente). Entre las enfermedades de *curso crónico* o *prolongado* se cuentan el paludismo, la tuberculosis, la sífilis, la lepra, la brucelosis, la amibiasis, la toxoplasmosis, a veces, la disentería y otras.

Algunas enfermedades infecciosas pueden seguir un curso atípico, latente, sin manifestaciones clínicas típicas. Tales formas de infección se denominan *latentes* o *larvadas*; en ellas, el agente etiológico puede encontrarse durante largo tiempo en los tejidos o en los órganos sin provocar reacciones clínicas manifiestas del organismo. La enfermedad que sigue con más frecuencia un curso latente es la tuberculosis. La infección con bacilos tuberculosos es muchas veces superior a la morbilidad por esta enfermedad. Cuando se dan influencias desfavorables de los factores del medio externo o del medio social, la forma latente adopta un curso manifiesto, típico. El algunos casos, pueden seguir una evolución latente el herpes, el paludismo, la meningitis, la poliomielitis y otras enfermedades.

La forma asintomática de infección la denominó C. Nicolle *inaparente*. En estos casos no existen manifestaciones clínicas de la enfermedad y, no obstante, se verifica la multiplicación del agente etiológico. La infección inaparente representa una enfermedad aguda, que se termina por la curación en determinado plazo, con la desaparición del agente etiológico del organismo.

Una de las formas de relaciones recíprocas entre el organismo patógeno y el individuo humano o animal, sin manifestación evidente de enfermedad, es aquella en que el individuo constituye un portador de gérmenes. La posibilidad de que el organismo sea *portador de agentes* de enfermedades infecciosas se ha demostrado únicamente respecto a los organismos no susceptibles. Por la especificidad de acción, este fenómeno tiene muchos rasgos comunes con el mismo proceso infeccioso. En unas enfermedades infecciosas se desarrolla una inmunidad postinfecciosa, intensa y duradera, que hace imposible la existencia de portadores de gérmenes (sarampión, viruela natural, varicela y muchas otras). En otras enfermedades, durante el período de convalecencia pueden formarse portadores de gérmenes, de diferente frecuencia y duración (cólera, tifus abdominal, paratifus, disentería, amibiasis, escarlatina, difteria, meningitis, paludismo, encefalitis, poliomielitis y otras).

Pueden ser portadores de gérmenes también las personas sanas que han tenido contacto con enfermos de difteria, meningitis, tifus abdominal, cólera, amibiasis, encefalitis y poliomielitis. El estado de portador de gérmenes de hasta tres meses de duración se denomina *agudo* y, cuando sobrepasa este plazo, *crónico*. Se ha descrito la existencia de portadores de larga duración (durante años y decenas de años) en caso de tifus abdominal.

En los casos en que ha tenido lugar la infección con dos o más especies de agentes, se trata de *infección mixta* (sarampión y escarlatina, sarampión y tuberculosis). Si el proceso infeccioso se debe a microorganismos que han sufrido variaciones bajo la influencia de uno a más miembros de la parasitocenosis, el estado que se produce, se denomina *parainfección*.

En muchos casos, la infección ocasiona el debilitamiento del organismo, que se hace susceptible a contraer otras afecciones. Así, por ejemplo, después de la gripe o del sarampión se originan inflamaciones pulmonares. En tales casos se trata de *infección secundaria*.

Se distinguen una infección local y otra generalizada. Por ejemplo, cuando se produce una infección estafilocócica, el proceso infeccioso puede condicionar una furunculosis y, si el germen penetra en la sangre, se desarrolla una sepsis. Algunas enfermedades, como la tuberculosis o la sífilis, pueden adoptar, bien una forma de infección local, bien otra generalizada.

La reinfección consiste en la repetida inoculación con la misma especie de microorganismo, que había provocado la enfermedad y que había terminado curándose (gonorrea, sífilis).

Se denomina *superinfección*, la infección repetida del organismo, en el cual aún no había terminado la enfermedad fundamental. Las superinfecciones se observan en muchas enfermedades infecciosas que siguen un curso agudo y crónico.

Se denomina *recidiva*, la infección en que vuelven a aparecer los síntomas de la misma enfermedad (tifus abdominal y recurrente, paratifus y otras). En la aparición de las recidivas tiene una cierta importancia el bajo nivel de la actividad inmunológica del organismo durante el período de enfermedad y de convalecencia.

Acerca de la herencia de las enfermedades infecciosas. La mayor parte de los investigadores niega la posibilidad de que en el hombre se verifique una transmisión hereditaria de las enfermedades infecciosas, condicionada por las células sexuales infectadas. Sin embargo, se ha demostrado, con exactitud, la posibilidad de que se transmitan las enfermedades infecciosas de la madre enferma al feto, a través de la placenta (enfermedades estafilocócicas, la sífilis, los tifus abdominal y recurrente, la toxoplasmosis, la hepatitis epidémica y otras), así como en el momento del parto (conjuntivitis gonocócica de los recién nacidos). De los progenitores a los hijos pueden transmitirse infecciones producidas por virus latentes.

* * *

Por su carácter, las enfermedades infecciosas se dividen en *exógenas* y *endógenas*. En las infecciones exógenas el agente etiológico penetra en el macroorganismo desde el exterior, procedente de enfermos, de portadores y, también, con productos alimenticios contaminados, el agua, objetos, el aire, el terreno, etc. Las infecciones endógenas (*autoinfecciones*) se originan como resultado de la activación de los propios microbios (microflora de la piel, de las mucosas, de los aparatos respiratorio y digestivo, de las vías genitourinarias o de la conjuntiva ocular), que se producen como consecuencia de la alteración de la constancia relativa del medio interno del macroorganismo, de la influencia de los factores externos y de las condiciones sociales.

El estado de autoinfección es un fenómeno bastante difundido. Al enfriarse el organismo se activa la microflora de las vías respiratorias superiores, apareciendo diversos tipos de procesos inflamatorios. Con bastante frecuencia se observa la aparición de herpes, cuyo virus está inactivo en el organismo en condiciones normales, pero que, al enfriarse ésto, cuando se presenta la menstruación o cuando se perturba el régimen alimenticio, se activa, dando origen al proceso infeccioso. Un papel concreto en la activación de la microflora normal juega la enfermedad radiógena, que se acompaña de bacteriemia.

Las irradiaciones disminuyen las propiedades bactericidas de la sangre, reducen la producción de anticuerpos, frenan la actividad de los fagocitos y la reacción inflamatoria, contribuyen a la sensibilización del organismo con productos de la desintegración tisular y a la disminución de la resistencia. Se consideran como autoinfecciones las nasofaringitis, las anginas, la apendicitis, la conjuntivitis, las lesiones estafilocócicas de la piel, las otitis, las colecistitis, las osteomielitis, etc.

Bajo la influencia de los procesos inflamatorio-necrosantes aparece en el suero sanguíneo de los enfermos, durante el período agudo, la proteína C reactiva, que se forma como resultado de la desintegración tisular durante la inflamación, la necrosis, y, particularmente, en el infarto de miocardio, en los tumores, etc. La presencia de esta proteína permite diferenciar una serie de enfermedades agudas, inflamatorias y de procesos necróticos. La inflamación primaria, en los casos de enfermedades, como la tuberculosis o la brucelosis, es exógena, pero el agente de la infección puede permanecer durante largo tiempo en el organismo sin provocar la enfermedad; al presentarse condiciones desfavorables para el macroorganismo, la forma latente, oculta, de enfermedad pasa a adoptar un curso típico, provocando recidivas.

Intensidad de la difusión de las enfermedades infecciosas. Por el grado de difusión de las enfermedades infecciosas, éstas pueden ser esporádicas (casos aislados de enfermedad, que se observan en un lugar determinado, durante un intervalo de tiempo determinado).

La elevación considerable de la frecuencia de los casos de la enfermedad esporádica lleva la denominación de *epidemia* (o epizootia entre los animales). Cuando una epidemia alcanza grandes proporciones en cualquier país o abarca países enteros e, incluso, continentes, se la denomina *pandemia*. En los siglos VI y XIV se observaron pandemias de peste. Desde 1817 a 1925 se registraron seis pandemias de cólera. En 1918-1919 se extendió por todos los países del mundo una grave epidemia de gripe ("la española"). En 1957 hubo otra pandemia de gripe.

Además, existe una forma especial de propagación de las enfermedades infecciosas: *la endemia*, que consiste en que la enfermedad contagiosa se mantiene durante largo tiempo en un lugar determinado (fiebre amarilla, encefalitis de garrapatas y del mosquito, rickettsiosis de garrapatas, fiebres hemorrágicas, leishmaniosis, fiebre papataci, tularemia, amibiasis y otras). En contra de lo que sucede con las enfermedades endémicas, existen infecciones exóticas, que son introducidas desde otros países (viruela natural, cólera, etc.).

Como índice de morbilidad de una enfermedad infecciosa se cuenta el número de personas que han enfermado durante un año por cada 10.000 ó 100.000 habitantes; *la mortalidad* expresa el número de personas fallecidas de la enfermedad en cuestión, por cada 100.000 habitantes; se conoce con el nombre de *letalidad*, el tanto por ciento de fallecidos entre los que padecieron la enfermedad.

Gracias a los progresos habidos en la lucha contra las enfermedades infecciosas, la mortalidad general en Europa ha disminuido en los últimos 100-150 años en 2-2,5 veces; en la Unión Soviética ha descendido más de 4 veces. La duración media de la vida en 28 países del mundo es de 70 a 75 años; en estos últimos 50 años en los EE. UU. ha aumentado en 1,5 veces y en la URSS en 2,2 veces.

La morbilidad por enfermedades infecciosas ha disminuido considerablemente en los últimos 60-65 años. Como causa de muerte figuran en 5° lugar, después de las perturbaciones cardiovasculares, del cáncer y otros tumores malignos, las lesiones vasculares del sistema nervioso y las enfermedades de las vías respiratorias.

Inmunidad

Se conoce, generalmente, con el término de *inmunidad* (del latín inmunitas-liberación de pago o de cualquier carga) la resistencia del organismo a los microorganismos patógenos y sus toxinas o a la resistencia de cualquier otro tipo de substancias extrañas.

La inmunidad representa un complejo múltiple de reacciones fisiológicas defensivas, que determinan la constancia relativa del medio interno del macroorganismo, impiden el desarrollo de procesos infecciosos o de la intoxicacion y poseen la capacidad de restituir a la normalidad las funciones perturbadas del organismo.

La inmunidad contra las enfermedades infecciosas depende de muchas causas, que se reúnen bajo las denominaciones de "resistencia" y do "inmunidad". Se entiende por resistencia la capacidad del organismo para mantener su estabilidad contra la acción de los factores patógenos. El término de resistencia abarca un círculo más amplio de fenomenos de defensa que la inmunidad. La resistencia no específica representa la estabilidad del organismo contra su alteración, en general, por la influencia de factores patógenos: mecánicos (traumatismos, balanceos); físicos (presión atmosférica, enfriamiento, recalentamiento, energía radiante, radiaciones ionizantes); químicos (insuficiencia de oxígeno, exceso de ácido carbónico, la acción de substancias tóxicas, medicamentos, venenos químicos o de procedencia bacteriana); biológicos (protozoos, hongos, bacterias, rickettsias y virus patógenos).

Puede existir una resistencia de todo el organismo y de alguno de sus sistemas, aunque entre ellos existe una dependencia recíproca. La resistencia está asociada a las particularidades anátomofisiológicas del organismo, al desarrollo del sistema nervioso central y de las glándulas endocrinas; en el animal depende también del desarrollo filogenético, del estado individual y funcional del organismo; en el hombre, de los factores sociales. Los traumatismos síquicos aumentan la predisposición a las enfermedades somáticas e infecciosas. La inanición crónica y las avitaminosis provocan una disminución de la resistencia. La intoxicación con alcohol, opio, cocaína u otros narcóticos ejerce una influencia negativa sobre la resistencia humana.

La resistencia se puede incluir entre los fenómenos de inmunidad no específica, que es mucho menos efectiva que la inmunidad específica adquirida contra las enfermedades infecciosas, mediante la administración de preparados biológicos (vacunas y sueros).

Mediante numerosas investigaciones se ha establecido, que las personas que han sufrido una enfermedad contagiosa ya no se contagian al cuidar a enfermos que sufren la misma afección.

En las tradiciones y la vida de los pueblos antiguos se prestó considerable atención a las medidas profilácticas y, entre ellas, a las vacunaciones contra diversas enfermedades. Así, por ejemplo, los habitantes del Africa Oriental utilizaron con éxito, desde tiempos inmemoriales, la vacunación contra las mordeduras de serpientes venenosas. En calidad de vacuna utilizaban veneno de serpiente incluido en una pasta de vegetales. La pasta, introducida en la piel, por medio de escarificaciones en forma de cruz, provocaba en el individuo vacunado una inflamación que duraba mucho tiempo, hasta que, poco a poco, se iba reabsorbiendo, contribuyendo al desarrollo de una inmunidad contra las mordeduras mortales de las serpientes venenosas. La revacunación se practicaba pasados algunos años. Los africanos lograban producir una inmunidad artificial contra el tifus recurrente de garrapatas mediante la inmunización natural, que se obtenía llevando consigo garrapatas, en las cuales, como se ha demostrado en la actualidad, el virus de dicha enfermedad se conserva durante largo tiempo.

Los pueblos de Mauritania (Noroeste de Africa) practicaban la profilaxis de sus ganados contra la perineumonía epizoótica del ganado vacuno mediante la vacunación (escoriaciones cutáneas) realizadas con ayuda de un puñal, previamente introducido en el pulmón de un toro muerto de esta enfermedad. Este método fue conocido en Europa desde el año 1773 y ampliamente utilizado por los ganaderos de Inglaterra y Holanda.

2.000 a 3.000 años antes de nuestra era, en los países del Sureste de Asia se vacunaba a los niños contra la viruela. Para este fin, los persas introducían en escarificaciones cutáneas costras de viruelas, secas y pulverizadas. Los circasianos y los georgianos practicaban punciones intracutáneas con agujas impregnadas con material contagioso de la viruela.

En la lucha contra la viruela, entre algunos pueblos de la remota antigüedad, existía la costumbre de hacer ordeñar a las vacas, que padecían de viruela, a los niños que tenían arañazos en las manos. Este método era también conocido desde la antigüedad en Inglaterra, Francia y Alemania.

E. Jenner conoció, a través de los campesinos, los métodos populares que utilizaban para la vacunación contra la viruela y, durante 25 años, comprobó esas observaciones, publicando en 1798 su descubrimiento. Sin embargo, únicamente 100 años después de ese descubrimiento de Jenner se enriqueció la Inmunología con sus métodos propios, basados en los trabajos científicos de L. Pasteur.

L. Pasteur y sus discípulos encontraron la manera de debilitar el agente etiológico del cólera de las gallinas, de la pústula maligna y de la rabia y demostraron la posibilidad de su empleo para la inmunización específica. Los microbios debilitados recibieron la denominación de vacuna y el propio método se denominó vacunación (inmunización).

Durante los últimos 86 años las cuestiones de la inmunidad han adquirido una gran importancia no sólo para la Medicina, sino también para la Biología general. Los métodos inmunológicos se emplean para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas, en la Medicina legal y en la práctica higiénico-sanitaria, en la obtención de preparados muy efectivos, que se utilizan para el tratamiento y la profilaxis de las enfermedades contagiosas y en la determinación de la evolución y de las relaciones genéticas que existen entre las especies vegetales y animales.

Como resultado de numerosas investigaciones en el dominio de la inmunidad se formularon las tesis fundamentales de la inmunidad adquirida, basadas, fundamentalmente, en los trabajos de L. Pasteur, I. Mechnikov y otros muchos autores.

I. Mechnikov creó una teoría biológica de la inmunidad como sistema de reacciones defensivas, adquiridas en el proceso de la evolución del reino animal, de la lucha por la existencia y la selección natural.

El período contemporáneo de desarrollo de la Inmunología se caracteriza porque los mecanismos de la inmunidad se consideran como el conjunto de todas los reacciones fisiológicas del macroorganismo, vinculadas directamente con la penetración de los microorganismos y de los productos de su actividad vital.

CLASES Y FORMAS DE INMUNIDAD

La clasificación moderna divide la inmunidad, por su origen, en dos clases: 1) *inmunidad de la especie (hereditaria)* y 2) *inmunidad adquirida.*

La inmunidad de la especie consiste en la falta de receptividad de algunas especies de animales con respecto a enfermedades que afectan a otras especies. Esta inmunidad de especie se transmite por herencia de una generación a otra. Como ejemplo de esta clase de inmunidad puede citarse la que posee el hombre hacia la peste del ganado vacuno, del cólera de las gallinas y de la anemia infecciosa de los caballos. Por otra parte, los animales no enferman de muchas infecciones propias del hombre, como el tifus abdominal, la escarlatina, la sífilis, el sarampión, etc.

La inmunidad de especie es una consecuencia de la prolongada evolución de las relaciones recíprocas establecidas entre el macroorganismo y los microorganismos patógenos y depende de las peculiaridades biológicas de la especie correspondiente, adquiridas en el proceso del desarrollo histórico, en el curso de la selección natural, de la variabilidad y adaptación a las condiciones del medio circundante.

La inmunidad adquirida se divide en *natural y artificial.* La inmunidad natural se divide, a su vez, en: 1) activa, después de haberse padecido la enfermedad (postinfecciosa) o una infección latente, o repetidas contaminaciones, sin haber padecido una infección clínicamente manifiesta; 2) la inmunidad pasiva de los recién nacidos (materna, placentaria); es decir, la inmunidad que poseen los recién nacidos, por haberla adquirido de la madre durante el período de su desarrollo intrauterino, a través de la placenta, en el proceso ontogenético. La duración de la inmunidad del recién nacido es reducida, desapareciendo al cabo de unos seis meses, después de lo cual los niños se hacen susceptibles a muchas infecciones (sarampión, difteria, escarlatina y otras). La inmunidad artificial se provoca mediante la inmunización activa o pasiva (ver Inmunidad humoral).

Por su forma, se distinguen una inmunidad tisular, otra humoral y otra funcional.

Inmunidad tisular

Se denomina inmunidad tisular la forma de resistencia que comprende las propiedades vinculadas a la fagocitosis y a las funciones que desempeñan la piel, las membranas mucosas, los ganglios linfáticos y otros tejidos y órganos, al actuar como barreras defensivas.

Fagocitosis. La forma más primitiva de inmunidad es la fagocitosis, que constituye un dispositivo defensivo y que se manifiesta por los fenómenos de atrapar y digerir por los fagocitos las partículas extrañas, incluidas las bacterias y los restos de células destruidas. El fenómeno de la fagocitosis tiene una gran importancia en las reacciones de defensa de la inmunidad innata y adquirida. I. Mechnikov demostró, que las células amiboides del mesodermo de los animales marinos transparentes son capaces de ingerir y digerir diversas substancias extrañas.

En el desarrollo embrionario inicial, entre las capas epiteliales se forman células amiboides (mesenquimales), que no toman parte en la estructura de los órganos, de los cuales se forman todos los tipos de células móviles -los eritrocitos- y diferentes tipos de leucocitos emigrantes. Estas células están contenidas en el timo, la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos, las amígdalas, el apéndice y los tejidos intersticiales de los órganos parenquimatosos.

Durante más de un cuarto de siglo I. Mechnikov y sus discípulos acumularon hechos que demostraban el papel defensivo de la fagocitosis en la infección de los animales vertebrados con microbios patógenos. Esto hizo posible determinar las relaciones existentes entre la digestión y la fagocitosis en la evolución y la filogénesis de las células. Las células que son capaces de llevar a cabo la fagocitosis fueron divididas por I. Mechnikov en *micrófagos* y *macrófagos*.

Entre los micrófagos se cuentan los leucocitos granulosos--neutrófilos, eosinófilos y basófilos-; de ellos, únicamente los neutrófilos poseen una acentuada capacidad de fagocitosis, mientras que los eosinófilos y los basófilos se caracterizan por su reducida capacidad fagocitaria, aunque esta cuestión no puede aún considerarse como completamente estudiada.

La fagocitosis también se lleva a cabo con la participación de los macrófagos emigrantes (monocitos sanguíneos, células de los ganglios linfáticos y del bazo, poliblastos, histiocitos, etc.) y fijas, no emigrantes (células reticulares del bazo, células del tejido linfático, los endotelios de los vasos sanguíneos, etc.).

En la actualidad se ha demostrado que muchas células del organismo poseen actividad fagocitaria. Estas células han sido reunidas por V. Taliaferro en en *sistema macrófago-linfoide*.

Células del tejido conectivo que intervienen en las reacciones inmunológicas

I. Células fijas

A. Fibroblastos y células endoteliales

B. Macrófagos
   1. Células reticulares de los órganos reticulares
   2. Células de la pared de los senos de los órganos reticulares y de los sinusoides del hígado, bazo e hipófisis
   3. Células adventicias.
   4. Histiocitos del tejido conectivo común, del tejido conectivo común, del tejido conectivo interticial de diferentes órganos: macrófagos de la piel, las células del estroma del intestino y de los pulmones, fagocitos de la glia encefálica.

II. Células libres

A. Macrófagos de los tejidos inflamados

B. Poliblastos intermedios (formas de tránsito entre los leucocitos no granulosos y los macrófagos de los tejidos inflamados)

C. Agranulocitos.
   1. Monocitos
   2. Linfocitos
   3. Células plasmáticas

Sistema macrófago

D. Granulocitos.
   1. Células heterófilas (neutrófilos, pseudoeosinófilos)
   2. Eosinófilos
   3. Basófilos

Micrófagos

El proceso fagocitario se compone de cuatro fases.

La primera fase consiste en la aproximación del fagocito al microbio, que está condicionada por la quimiotaxis positiva. Bajo la acción de los productos de la actividad vital de los microorganismos tiene lugar el estímulo de los fagocitos, que conduce a la modificación de la tensión superficial de su citoplasma y al desplazamiento de los fagocitos, merced a sus movimientos amiboides.

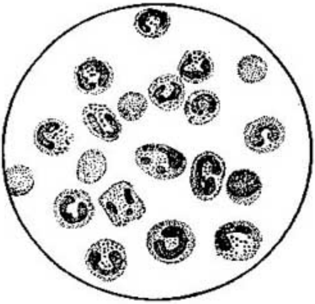


Fig. 58. Fagocitosis de los estafilococos

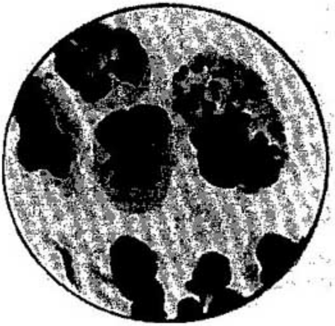


Fig. 59. Gonococos fagocitados

En la segunda fase se realiza la adsorción del microorganismo a la superficie del fagocito, proceso que se verifica bajo la influencia de un electrólito, que cambia el potencial eléctrico del objeto que se fagocita (microorganismo).

La tercera fase se caracteriza por la introducción del microorganismo en el espesor del citoplasma del fagocito, el cual atrapa con bastante rapidez los objetos de reducido tamaño, mientras que otros más grandes (algunos protozoos, actinomicetos, etc.) los engulle sólo por partes.

En la cuarta fase tiene lugar la digestión intracelular de los microbios engullidos por los fagocitos.

Durante el proceso de la fagocitosis se observan diferentes modificaciones en los microorganismos: formación de granulaciones en los vibriones coléricos, hinchazón de las bacterias del tifus abdominal, fragmentación de las corinebacterias diftéricas, corrosión de los bacilos de la pústula maligna y abultamiento de los cocos. Ulteriormente tiene lugar la destrucción completa de los microbios fagocitados.

Entre los factores que aceleran la fagocitosis se cuentan las sales cálcicas, de magnesio, la presencia de electrólitos y de anticuerpos (opsoninas y bacteriotropinas). La fagocitosis se realiza con más intensidad en el organismo inmune que en él no inmune.

Las toxinas bacterianas, las leucocidinas, las substancias capsulares de las bacterias, la colesterina, la quinina, los alcaloides, así como el bloqueo del sistema reticuloendotelial deprimen la fagocitosis.

Junto a *la fagocitosis completa* (fig. 58), en algunas enfermedades (gonorrea, leishmaniosis, tuberculosis, lepra) se observa una *fagocitosis incompleta* (fig. 59), cuando los microorganismos son fagocitados, pero ni sucumben ni son digeridos por los fagocitos e, incluso, en ciertos casos, se multiplican en el interior de los mismos.

Piel, membranas mucosas y ganglios linfáticos. Los datos publicados por I. Mechnikov acerca de la fagocitosis despertaron un gran interés y condicionaron la necesidad de llevar a cabo numerosas investigaciones experimentales, como resultado de las cuales se estableció el papel defensivo de la piel, de las mucosas, de los ganglios linfáticos y de las células de muchos tejidos y órganos.

La piel normal, sana, no sólo constituye una barrera mecánica defensiva segura, sino también un factor bactericida. Se ha demostrado, que la piel limpia del hombre sano ejerce una acción nociva sobre ciertos microorganismos (estreptococo hemolítico, salmonellas del tifus abdominal y de los paratifus, E. coli y otros). Experimentalmente se ha confirmado, que el lavado de las manos favorece no sólo la eliminación mecánica de los microbios de la superficie de la piel, sino que también aumenta sus propiedades bactericidas.

También poseen propiedades defensivas las mucosas oculares, las de las fosas nasales, de la cavidad bucal, del estómago y de otros órganos. De manera semejante a las barreras cutáneas, las mucosas ejercen una función antimicrobiana como consecuencia de su impenetrabilidad para diferentes microorganismos y gracias a la acción bactericida de sus secreciones. En el líquido lagrimal, en los esputos, en la saliva, en la sangre, en la leche, en los tejidos y órganos, se encuentra una substancia con propiedades antibacterianas-la lisozima-,que es un fermento peculiar, semejante a la ribonucleasa, que se encuentra también en algunas células bacterianas.

Al establecerse este mecanismo defensivo se hace evidente el papel biológico de las lágrimas, de la saliva, del moco nasal y de los esputos. La insuficiencia de lisozima en la secreción lagrimal conduce a la aparición de lesiones de la córnea. La aplicación de saliva en las heridas, como lo practican los animales, contribuye a la aportación de lisozima. Los microbios que penetran en las mucosas son destruidos incesantemente por la acción de lisozimas. El moco nasal es bactericida para muchos microbios y para los virus de la gripe, del herpes, de la poliomielitis y otros.

Las propiedades bactericidas no se limitan a la acción de la lisozima. También existen otras substancias con propiedades antibacterianas que son producidas por los órganos y tejidos. En la saliva se ha descubierto una substancia especial, *la inhibina*; en los eritrocitos se encontró *la eritrina*. Ambos preparados ejercen una acción bacteriostática sobre las corinebacterias diftéricas.

Las células de algunos tejidos elaboran una substancia de naturaleza proteínica, *el interferón*, que posee propiedades virolicidas.

Una cierta importancia tiene en la inmunidad fisiológica *el ácido hialurónico*, que detiene la penetración de microorganismos en los tejidos y los órganos. El jugo gástrico posee propiedades bactericidas muy acusadas respecto de muchos agentes etiológicos de infecciones, sobre todo de los causantes de las enfermedades tifo-intestinales y de las intoxicaciones alimenticias.

En la inmunidad natural, junto a los dispositivos defensivos de la piel y de las mucosas, desempeñan también un papel muy importante *los ganglios linfáticos*, en los que tiene lugar la fijación y se hacen inofensivos los microorganismos patógenos, que han penetrado a través de los tegumentos cutáneos lesionados y las membranas mucosas. En los ganglios linfáticos se produce una *inflamación*.

La reacción inflamatoria se caracteriza por la liberación en los tejidos de determinadas substancias (leucotoxina, factor leucopénico, histamina, serotonina y otras), bajo cuya influencia se verifican modificaciones leucocitarias, a consecuencia de las cuales los leucocitos se hacen glutinosos, adhiriéndose a la pared de los capilares, hasta salir a los espacios tisulares, induciendo también la proliferación de las células contiguas. Los leucocitos se acumulan el la zona de la inflamación, formando una barrera defensiva, que impide la propagación de los microorganismos en los tejidos, la sangre y los órganos. En los fenómenos del bloqueo y destrucción de los microorganismos en el foco de la inflamación, desempeña un importante papel la fagocitosis.

V. Menkin considera que de las células afectadas se elimina una substancia semejante a una proteína, que condiciona la movilización de los leucocitos inmaduros de la médula ósea y la hiperplasia de sus elementos. La inflamación, como reacción defensiva, se acompaña de la destrucción del agente infeccioso y el proceso se termina con la restitución del ganglio linfático afectado.

Se ha demostrado que la musculatura lisa del intestino y del útero poseen propiedades defensivas, en relación con los microbios patógenos y sus toxinas. El mecanismo de esa defensa consiste en la aparición, bajo la influencia del proceso infeccioso o de la vacunación, de una disminución de la reactividad de los músculos lisos (reducción de su sensibilidad a la acción de los irritantes). Esta inmunidad es rigurosamente específica e interviene de manera activa en el complejo general de las reacciones defensivas del organismo. Junto a la disminución de la reactividad, los músculos lisos también pueden intervenir en la función defensiva, como resultado del aumento de sensibilidad del organismo.

Como fue establecido por G. Selye, el estado de reactividad tisular, regulado por las hormonas de adaptación, determina, frecuentemente, si el organismo cede a la enfermedad o si será resistente al agente potencialmente patógeno. No sólo los microorganismos patógenos, sino también los saprófitos pueden causar la muerte de los animales, si se inhibe la reacción inflamatoria, bajo la acción de los corticosteroides antiinflamatorios (cortisona).

Algunos autores han demostrado, que los tejidos tienen una *capacidad localizadora*, que puede manifestarse sin la intervención de los fagocitos ni de los anticuerpos.

En la actualidad disponemos de datos que confirman la capacidad de todas las células de los tejidos para contribuir a la defensa contra la acción de los microorganismos patógenos y de sus toxinas.

La inmunidad tisular, que forma parte de las reacciones no específicas de defensa, no constituye un dispositivo aislado respecto de otros sistemas del organismo. Esta inmunidad se encuentra íntimamente relacionada con todas las manifestaciones defensivas del macroorganismo, se halla sometida a las leyes generales fisiológicas y está regulada por el sistema nervioso.

Inmunidad humoral

La inmunidad relacionada con las propiedades bactericidas de la sangre es una forma más tardía de defensa, propia de los vertebrados.

Experimentalmente se ha demostrado, que los microorganismos que penetran en la sangre, se hacen inofensivos bajo la influencia de las substancias del plasma. J. Fodor y G. Nuttall y otros, demostraron que la sangre, los exudados y otros humores de los animales y de las personas poseían propiedades bactericidas. H. Buchner descubrió que el suero ejerce una acción muy nociva sobre los microorganismos, pero que su calentamiento reduce notablemente esta capacidad defensiva. La substancia bactericida del suero fresco normal fue denominada en un principio *alexina* (del griego alexo-defiendo) y, más tarde, *complemento* (del latín complementum-medio que completa). Teniendo en cuenta que el complemento disuelve algunas especies de bacterias y células, también se le llama, en ocasiones, lisina (alfa-lisina).

La beta-lisina posee propiedades bactericidas respecto a diversos microorganismos (agentes de la pústula maligec, del tétanos, del botulismo, de la infección gaseosa anaerobia, de la difteria, estafilococos, neumococos, brucellas de los bovinos y otros). Se trata de una substancia de naturaleza compleja, constituida por una fracción termostábil del suero normal, que se destruye por la acción de la temperatura entre 63 y 70°C y por los rayos ultravioletas.

De los sueros humanos se ha obtenido una fracción que se caracteriza por sus propiedades bactericidas respecto a las bacterias diftéricas y que no es idéntica a la beta-lisina.

De la sangre de los enfermos que tienen temperaturas elevadas se ha aislado un componente denominado lisina X, que tiene la propiedad de disolver, principalmente, las bacterias gramnegativas (meningococos, bacterias paratíficas) y, en menor grado, las grampositivas. La lisina X actúa sin participación del complemento y es termostábil (soporta temperaturas de 68 a 100°C).

Entre las substancias bactericidas se encuentran también las *leucinas*, que son termostables y proceden de los leucocitos. Se destruyen a la temperatura de 75-80° C. Las leucinas neutralizan, tanto las bacterias grampositivas, como las gramnegativas.

En el suero sanguíneo de los enfermos con infecciones neumocócicas, K. Tillet y T. Francis, encontraron, en 1930, la proteína C reactiva (la denominación indica la relación de esta proteína con el polisacárido C del neumococo del tipo II) que posee ciertas peculiaridades inmunológicas. La proteína C-reactiva se considera que está asociada a procesos naturales inespecíficos de reacciones defensivas. También se la ha encontrado en los sueros de enfermos de tifus abdominal, de tuberculosis y de otras infecciones.

Diversas substancias que entran en la composición de la orina, del líquido prostático, así como los extractos de hígado, de cerebro, de bazo y de otros tejidos y órganos, se caracterizan por sus propiedades bactericidas.

Bajo la influencia de los virus, las células de los tejidos afectados elaboran *interferón*, que carece de acción específica, pero que neutraliza los virus. En el suero humano normal existe interferón en moderada cantidad. En la sangre humana se ha encontrado un *factor tuberculostático*, que se caracteriza por su capacidad bactericida respecto a las micobacterias tuberculosas.

En 1954 L. Pillemer demostró que, si se trata el suero sanguíneo con zimosán (obtenido de levaduras), pierde su actividad bactericida, formándose un precipitado. Tratando este precipitado, se obtuvo del mismo una substancia que, al ser agregada al suero, que había perdido su actividad bactericida, se la restituía. Esta substancia fue llamada *properdina* (del latín, perdere-destruir, perder). La properdina es una proteína del suero, una euglobulina, que juega un importante papel en la inmunidad. La mayor concentracion de properdina se encuentra en la sangre de las ratas, siguiéndole después, en proporciones decrecientes, la sangre de los ratones, las vacas, los cerdos, el hombre, los conejos, los corderos y los cobayos.

Un papel muy importante en la inmunidad natural juegan *los anticuerpos*, cuya producción y acumulación tiene lugar bajo la influencia de los *antígenos*.

Antígenos. Se denominan antígenos (del griego anti-contra y gen-engendrar) unas substancias orgánicas de estructura coloidal (proteínas y diferentes complejos de combinaciones de proteínas con lípidos o polisacáridos) que, al ser introducidas en el organismo, (subcutánea, intracutánea, percutánea, intramuscular, intraperitoneal o intravenosamente y, también, en las mucosas o por vía bucal) son capaces de provocar la formación de anticuerpos y reaccionar específicamente con estos. Por lo tanto, los antígenos se caracterizan por dos propiedades fundamentales: 1) provocar la formación de anticuerpos (antigenicidad) y 2) entrar en reacción con los correspondientes anticuerpos (especificidad antigénica).

De esta manera, los antígenos, por una parte, provocan una reacción de respuesta del organismo, que se acompaña del desarrollo de determinados procesos fisiológicos y fisiopatológicos y, de otra parte, incitan al organismo a una transformación interna, fisiológica y funcional, que se caracteriza por reacciones defensivas, que aseguran la restauración del equilibrio entre el organismo y el medio que se había alterado.

Las substancias antigénicas son compuestos de elevado peso molecular, que poseen determinadas cualidades: especificidad de acción, ser extrañas al organismo, tener una estructura coloidal y ser solubles en los humores del organismo. La desintegración de la proteína hasta el estado de peptonas o de aminoácidos, así como la profunda desnaturalización por influencias fisicoquímicas, conduce a la pérdida de su capacidad antigénica, mientras que la introducción de diferentes radicales en la molécula proteínica conduce a la pérdida de su especificidad.

Poseen propiedades antigénicas: los venenos de origen vegetal (ricina, robina, abrina, cortina y otras); venenos de origen animal (venenos de ofidios, de arañas, de escorpiones y de otros arácnidos (latrodectes o solpugidos), de abejas; los fermentos; las proteínas nativas extrañas; diversos elementos celulares de tejidos y órganos; las bacterias y sus toxinas; las rickettsias y los virus.

No todas las substancias (proteínas y complejos de las proteínas combinadas con lípidos y polisacáridos) se caracterizan por tener idénticas propiedades antigénicas. Se distinguen antígenos completos e incompletos.

Antígenos completos son substancias que provocan la formación de anticuerpos en el organismo y que reaccionan con ellos, tanto in vivo como in vitro (proteínas extrañas, sueros, bacterias, toxinas, rickettsias, virus y elementos celulares).

Antígenos incompletos se llama a los haptenos que no provocan la formación de anticuerpos, aunque pueden reaccionar con ellos. Entre los haptenos se encuentran lípidos, hidratos de carbono complejos y otras substancias. La adición de proteínas a los haptenos, aunque sea en cantidad insignificante, les transmite propiedades de antígenos completos. En tales casos, la proteína cumple la función de transportador.

Los semihaptenos (yodo, bromo, quinina, antipirina, hierro coloidal, colorantes azoicos, proteínas azoicas y otros grupos químicos) no son, de por sí, antígenos, pero, uniéndose con las proteínas del organismo, adquieren propiedades antigénicas. Bajo la influencia de tales antígenos, se forman anticuerpos inmunizantes, que, al ser tratados sólo con un semihapteno, pierden la propiedad de reaccionar con el antígeno, que provoca la formación de anticuerpos inmunizantes. Esta reacción se ha denominado reacción retardada de Landsteiner.

Como es sabido, todas las proteínas naturales tienen la propiedad de poseer una especificidad química, estructural y funcional. Las proteínas pertenecientes a diferentes especies de animales, de plantas, de bacterias, de rickettsias o de virus, pueden diferenciarse con ayuda de las reacciones de inmunidad.

La función antigénica de las bacterias, las rickettsias y los virus, se caracteriza no sólo por su especificidad de especie, sino también de tipo. Por ejemplo, las salmonellas del tifus abdominal provocan reacciones de inmunidad únicamente respecto a esta especie microbiana, pero no son capaces de desarrollar una inmunidad contra las salmonellas paratíficas. Además, dentro de cada especie de microorganismos existen diferentes cantidades de tipos, que también poseen propiedades antigénicas específicas. La especificidad de tipo está relacionada con la presencia de determinados complejos de polisacáridos en la célula microbiana.

Junto a la especificidad propia de la especie y del tipo, se han revelado antígenos de grupo (genéricos) en las especies próximas entre sí. La existencia de los antígenos de grupo refleja el proceso histórico de su desarrollo y sus relaciones genéticas.

D. Forssman, en 1911, estableció que existen antígenos heterógenos o heterológicos (haptenos), que se encuentran en diversas especies de animales (cobayos, perros, gatos, caballos, gallinas, peces, tortugas). Si se inmuniza un conejo con emulsión de órganos de cobayo, aparecen en el suero del conejo anticuerpos que reaccionan no sólo con las emulsiones de tales órganos, sino también con los eritrocitos de carnero. Por lo tanto, en los órganos del cobayo y en los eritrocitos del carnero se encuentran *antígenos heterógenos*.

Las propiedades no específicas del antígeno heterógeno de Forssman están relacionadas, según se ha demostrado, con la presencia de fracciones lipídicas o polisacarídicas, próximas por su composición y que poseen propiedades comunes en diferentes especies de animales, de plantas y de microbios.

Isoantígenos. Se denominan isoantígenos aquellas substancias que tienen propiedades de antígenos y que se encuentran en algunos individuos de la misma especie. Se han encontrado en los eritrocitos del hombre y de los animales. Al comienzo se vio que en los eritrocitos humanos existen dos antígenos (A y B) y en el suero sanguíneo, dos anticuerpos β y α. En la sangre de las personas sólo pueden encontrarse antígenos y anticuerpos diferentes (aglutininas). Estas relaciones mutuas pueden representarse de la siguiente manera:

Antígenos de los eritrocitos (grupo sanguíneo)	Anticuerpos del suero
O	$\alpha\beta$
A	β
B	α
AB	O

Basándose en la estructura antigénica de los eritrocitos de todos los individuos, éstos se dividen en 4 grupos. Ulteriormente, se distinguieron variedades de antígenos eritrocíticos en los grupos segundo (A) y cuarto (AB). El grupo A consta de dos subgrupos A_1 y A_2. El grupo AB contiene los antígenos A_1 B y A_2 B. Se han encontrado, además, los antígenos M y N, M_2 y N_2 y algunos más, hasta la cifra de 30 que se conocen en la actualidad. Además, en los eritrocitos se encuentra el factor Rhesus. Estos datos se tienen en cuenta al hacerse transfusiones de sangre.

Autoantígenos. Los autoantígenos son substancias que tienen la propiedad de inmunizar al organismo del cual se han extraído. Por lo tanto, se trata de substancias modificadas, capaces de desempeñar una función antigénica. Entre tales substancias se cuentan el cristalino, los espermatozoides, los homogenados de las glándulas seminales, la piel, las emulsiones de riñon, hígado, pulmones y otros tejidos. Como quiera que estas substancias no se ponen normalmente en contacto con los sistemas inmunizatorios del organismo, no se forman anticuerpos respecto de estas células y tejidos. Sin embargo, cuando esos tejidos se lesionan, pueden reabsorberse los autoantígenos y provocar la formación de anticuerpos, que ejercerán una acción nociva sobre las células correspondientes. Los autoantígenos pueden formarse bajo la influencia del enfriamiento, de la irradiación, de los preparados medicamentosos (piramidón, sulfamidas, preparados de oro y otros), de las infecciones producidas por virus (neumonía producida por virus, mononucleosis), las proteínas bacterianas y las toxinas de estreptococos, estafilococos, micobacterias de la tuberculosis, las paraproteínas, la autólisis aséptica del tejido encefálico y otros factores. Posiblemente, en estos casos, aparecen únicamente haptenos, que al unirse a las proteínas, dan lugar a la formación de antígenos completos, capaces de originar la formación de anticuerpos. Se supone que son anticuerpos de este género los que condicionan el desarrollo de la glomerulonefritis, de las artritis reumatoides, de la hepatitis intersticial, de la reumocarditis, de las afecciones oculares y de otros procesos patológicos.

La formación de autoantígenos es la consecuencia de la perturbación de la especificidad de especie, que condiciona que actúen como antígenos muchas substancias que se encuentran en el propio organismo. En cuanto a las causas de la aparición de los autoantígenos, existen las siguientes hipótesis: 1) las substancias endógenas se convierten en antígenos solamente después de haber sufrido ciertas modificaciones; 2) las substancias endógenas pueden ser realmente antígenos y 3) únicamente algunas substancias endógenas, procedentes de determinados tejidos, pueden ser antígenos.

En todos los sueros normales existen, en reducida cantidad, *crioaglutininas* (aglutininas que actúan en frío), que reaccionan con los eritrocitos de la propia persona. Cuando aparecen las crioaglutininas en gran cantidad, se produce una hemoglobinuria paroxística.

En las serpientes venenosas jóvenes, pertenecientes a algunas especies, no existen anticuerpos, a consecuencia de lo cual son susceptibles a sus propios venenos. En las serpientes adultas se encuentran anticuerpos que neutralizan sus propios venenos.

Más importancia práctica tienen las propiedades antigénicas de las bacterias, las toxinas, las rickettsias y los virus, que se emplean en la producción de una inmunidad artificial contra las enfermedades infecciosas.

Estructura antigénica de la célula bacteriana. Las bacterias representan un complicado complejo de antígenos, que consta de substancias de naturaleza proteínica, de elevado peso molecular, y de polisacáridos específicos, biológicamente activos.

En la composición de los polisacáridos específicos forman parte diversos ácidos derivados de azúcares, aminosacáridos y residuos de diferentes ácidos, alcoholes, etc.

En 1903, S. Smith y A. Reagh, estudiando las propiedades antigénicas de cepas móviles e inmóviles de Salmonella cholera suis, encontraron que estas cepas contienen antígenos somáticos y flagelares. En 1917, E. Weil y A. Félix investigaron las propiedades antigénicas del Proteus. Resultó que las cepas movibles de este microorganismo crecen compactamente en agar de caldo peptonado, formando colonias que recuerdan al empañado que se forma en un cristal cuando echamos sobre él nuestro aliento. Esta forma fue denominada forma H (del alemán Hauch-aliento). Las cepas inmóviles, que se cultivan de la misma manera en agar de caldo peptonado, no muestran un crecimiento reptante y fueron designadas formas O (del alemán ohne Hauch-sin aliento). Así surgieron los términos "*antígeno H*" (del flagelo) y "*antígeno O*" (somático).

Los antígenos H son termolábiles, destruyéndose a la temperatura de 56-80°C. Los antígenos O son termostables, resistiendo el calentamiento hasta 80-100°C.

En 1934, A. Félix y R. Pitt obtuvieron un antígeno relativamente termostable de las cepas virulentas de salmonellas del tifus abdominal, al que dieron la denominación de antígeno Vi.

Se admite que los O y antígenos Vi están situados en la superficie o en los polos de las bacterias. El antígeno Vi se halla en una capa más superficial, mientras que el antígeno O está situado algo más profundamente. Por este motivo, las bacterias que contienen antígeno Vi no se aglutinan con sueros O. Ulteriormente, se demostró que los antígenos Vi y O contienen polisacáridos, lípidos y substancias nitrogenadas, por lo cual actualmente se les considera como complejos glúcido- lípido- proteínicos.

En el curso del tiempo se fueron perfeccionando los métodos de obtención de antígenos, liberados de substancias tóxicas inútiles. Gracias a las investigaciones de A. Boivin, L. Mesrobeanu e I. Mesrobeanu, se logró obtener, mediante el tratamiento de las salmonellas del grupo tífico-paratífico con ácido tricloracético y, ulteriormente, por precipitación con alcohol, un antígeno completo, el complejo glúcido-lípido-proteínico del antígeno somático O, que contiene el polisacárido específico y ácidos grasos. Siguiendo este método, se ha obtenido en la URSS una vacuna polivalente, que contiene los antígenos completos de las bacterias tifo-abdominales, paratíficas, disentéricas y de los vibriones coléricos.

El antígeno completo, somático, de las bacterias que se encuentran en la forma S, contiene el hapteno polisacarídico, que condiciona la especificidad de especie; las bacterias de esta misma especie, que se encuentran en la forma R, pierden su polisacárido específico y no poseen una especificidad marcada de especie. Todas estas peculiaridades de la estructura antigénica tienen una gran importancia práctica y se tienen en cuenta en el diagnóstico serológico de las enfermedades infecciosas y en la producción de vacunas y sueros.

En estos últimos tiempos se han descubierto *antígenos protectores*, que no existen en la célula bacteriana, pero que se originan al multiplicarse los gérmenes en los tejidos del organismo. Los antígenos protectores se han encontrado en los exudados de los animales enfermos de pústula maligna y se pueden obtener cultivando los bacilos agentes de esta infección en tejidos vivos y en medios nutritivos especiales, constituidos por aminoácidos.

Los antígenos protectores poseen propiedades altamente defensivas y pueden ser utilizados en la práctica de la inmunización contra algunas enfermedades infecciosas, en particular, contra la pústula maligna y la peste. Parece ser que son de naturaleza proteínica, termolábiles. Substancias semejantes se han encontrado en los agentes etiológicos de la tos ferina, la brucelosis y la tularemia.

Se ha demostrado la presencia en las bacterias no patógenas de antígenos propios de las patógenas y que tienen la propiedad de provocar la formación de anticuerpos contra estas últimas.

También poseen propiedades antigénicas las toxinas microbianas. Tratadas con formalina y bajo la acción de la temperatura, las exotoxinas pierden sus propiedades tóxicas, conservando, casi por completo, sus funciones antigénicas. Estas toxinas modificadas recibieron la denominación de *anatoxinas* y se emplean, muy frecuentemente, en la práctica de la inmunización de las personas contra la difteria y el tétanos, para la hiperinmunización de los caballos, con el objeto de obtener sueros curativos antitóxicos contra la difteria, el tétanos, el botulismo, la gangrena gaseosa anaerobia y otras infecciones.

Antígenos de las rickettsias. Para obtener antígenos de las rickettsias se utilizan suspensiones de estos microorganismos obtenidos en cultivos practicados en la corioalantoides de embriones de huevos de gallina, del intestino de los piojos de vestido o de los pulmones de ratones blancos infectados con rickettsias. Para liberar las rickettsias de proteínas extrañas y de elementos tisulares, se las trata con éter o se las somete a una centrifugación diferencial. Las rickettsias, por su composición química, son liponucleoproteidos y poseen propiedades de antígenos complejos, que se caracterizan por su especificidad de especie y de tipo, lo que permite diferenciarlas y establecer su pertenencia de especie y de tipo, mediante el empleo de antígenos conocidos, y determinar la concentración de anticuerpos en el suero de las personas y de los animales.

Estructura antigénica de los virus. Todos los virus conocidos hasta hoy se caracterizan por su antigenicidad y su especificidad de acción. Su estructura antigénica es diversa: en unos grupos es compleja, en otros, sencilla. Los antígenos de los virus poseen especificidad de especie y de tipo. Con ayuda de las reacciones inmunológicas se ha descubierto la existencia de tipos en algunos virus. Por ejemplo, el virus de la gripe consta de los tipos $A(A_1, A_2)$, B y C; el virus de la poliomielitis puede pertenecer a tres tipos: I, II y III.

En este principio se basan los métodos modernos de sueroterapia y sueroprofilaxis de las infecciones producidas por virus (sarampión, gripe y otras), así como el suerodiagnóstico (reacción de fijación del complemento, reacción de neutralización de los virus, reacción de inhibición de la hemaglutinación).

Al destruirse algunos virus se liberan antígenos solubles, que poseen propiedades de toxinas (virus de la gripe). Otros virus, más pequeños, son nucleoproteidos y, al destruirse, no liberan antígenos solubles (virus de la fiebre amarilla, de la poliomielitis, de la fiebre aftosa). Algunos virus poseen dos o más antígenos (fagos, virus de la vacuna contra la viruela).

Anticuerpos. Los antígenos, al penetrar en el organismo, perturban la constancia de la composición de la sangre y, bajo su influencia, se sintetizan los anticuerpos.

Se denominan anticuerpos las substancias específicas que se forman en el organismo de los animales vertebrados, bajo la influencia de los antígenos introducidos en el mismo y que tienen la propiedad de combinarse con ellos, de manera específica.

Como resultado de haber padecido una enfermedad infecciosa, evidente o larvada, aparecen anticuerpos en el suero sanguíneo de los animales y del hombre.

La aparición de los anticuerpos no sólo tiene lugar como resultado de haber padecido una infección, sino también como consecuencia de la inmunización con bacterias, rickettsias o virus vivos (atenuados), toxinas, anatoxinas y otras substancias, que poseen propiedades antigénicas.

Los anticuerpos que se producen bajo la influencia de la inmunización activa se denominan anticuerpos inmunizantes, a diferencia de los anticuerpos normales, que se encuentran frecuentemente en el suero de las personas y de los animales, que no han sufrido enfermedades infecciosas y tampoco han sido sometidos a la inmunización.

Tanto los anticuerpos normales, como los inmunizantes, son capaces de neutralizar la toxicidad de los agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas, merced a diferentes mecanismos de acción.

Naturaleza de los anticuerpos. En la actualidad se ha comprobado que los anticuerpos son globulinas modificadas por la acción de los antígenos.

Los anticuerpos de un mismo antígeno, que se forman en la sangre de las diferentes especies de animales, lo mismo que las globulinas normales correspondientes, difieren por su composición química. Las moléculas de los anticuerpos, lo mismo que las globulinas séricas normales poseen, posiblemente, una asimetría. Mediante el método de fraccionamiento se ha determinado, que los anticuerpos se encuentran en las fracciones globulínicas.

La transformación de las globulinas normales en globulinas inmunizantes se acompaña de modificaciones de la configuración espacial de los grupos atómicos activos de las moléculas proteínicas. Este proceso se desarrolla sobre la base de modificaciones del recambio de las proteínas.

Los anticuerpos no son substancias de composición homogénea. Existen multitud de variedades de anticuerpos, que poseen diferentes propiedades físico-químicas. No disponemos hasta ahora de un criterio uniforme respecto al mecanismo de la formación de los anticuerpos. Acerca de éste existen diversas teorías.

En los primeros trabajos se intentaba explicar la formación de anticuerpos por la transformación de los antígenos. En 1893, G. Buchner suponía que los antígenos se tranformaban en anticuerpos. Este mismo criterio sustentaba G. Smirnov (1896) y otros autores, que sostenían haber obtenido anticuerpos in vitro mediante el calentamiento de una mezcla de antígeno con suero de animales o haciendo pasar a través de dichas mezclas una corriente eléctrica. No obstante, las substancias obtenidas no poseían la especificidad propia de los anticuerpos. A pesar de que esta concepción no fue confirmada, W. Manwaring afirmaba, en 1930, que la formación de anticuerpos tiene lugar como resultado de la digestión parenteral del antígeno, bajo la influencia de los fermentos sintetizantes. Una opinión semejante defendían V. Zdravosmislov (1926-1927) y G. Ramón (1936), quienes suponían que el grupo determinante se transforma en el grupo activo del anticuerpo. En 1940, P. Jordan admitía que el grupo determinante del antígeno, al combinarse con proteínas, formaría moléculas del anticuerpo que se multiplicarían autocatalíticamente.

El segundo grupo de teorías reconoce como fundamento del mecanismo de la síntesis de los anticuerpos el resultado de la selección celular y molecular. Entre las teorías de la selección al nivel molecular se encuentra la de las cadenas laterales de P. Ehrlich (1906), que, a pesar de la severa crítica a que fue sometida, vuelve a atraer la atención, en estos últimos años, en vista del desarrollo de la doctrina de la selección y de la genética en Microbiología e Inmunología.

Según la teoría de Ehrlich, las células poseen un núcleo central que cumple la función de la especificidad funcional y "cadenas laterales" o "receptores" que aseguran el proceso nutritivo. Al actuar sobre la célula, los antígenos de las bacterias, sus toxinas, las rickettsias, los virus y otras substancias, se desprenderían los receptores de las células y, en su lugar, siguiendo la ley de la supercompensación, se formaría un enorme número de receptores (anticuerpos), que no caben en el mismo espacio y se liberan de la célula, pasando en estado libre a la sangre y reaccionando específicamente con los antígenos correspondientes. Todos los anticuerpos que se forman fueron clasificados en tres categorías: 1) receptores de primer orden, 2) receptores de segundo orden y 3) receptores de tercer orden (fig. 60). La formación de anticuerpos era considerada por Ehrlich como una superproducción de algo que preexiste en la célula y, por consiguiente, está determinado genéticamente.

Una continuación de la idea de Ehrlich es la teoría de la selección de moléculas de globulina de Yerne (1955), cuya esencia consiste en que el antígeno lleva a cabo una selección entre un número ilimitado de configuraciones de gammaglobulinas preexistentes y estimula la síntesis de las moléculas de globulina, que poseen esta misma configuración complementaria. Partiendo de esta teoría, los anticuerpos específicos se formarían según un modelo fijado de antemano, que, con bastante frecuencia, existen en cantidades reducidas, que no se pueden determinar, entre todo el conjunto de las moléculas de gammaglobulina, que se encuentran en el suero normal. La acción del antígeno, en este caso, no consiste en provocar una modificación de la configuración de la globulina, sino en seleccionar, para la proliferación diferencial, aquellos modelos preexistentes que poseen la configuración correspondiente.

Una ulterior etapa del desarrollo de la idea de Ehrlich es la teoría de la selección de las clonas de Burnet, que es la que atrae más la atención en los momentos actuales. De acuerdo con esa teoría, la inmunidad y la síntesis de los anticuerpos no es más que una función de las células mesenquimatosas. Cada clona tiene la propiedad de reaccionar inmunológicamente con una cantidad muy limitada de determinantes antigénicos; gracias al contacto de las células con la estructura antigénica específica, se producen modificaciones en la cifra y en el tipo de las células mesenquimatosas del organismo. Las acciones recíprocas entre las células del organismo y el antígeno pueden acompañarse: 1) de la muerte o de la perturbación de la célula, con liberación de productos que ejercen una acción estimulante o nociva; 2) del estímulo de la proliferación, con modificaciones morfológicas o sin ellas; 3) de la transformación de las células en células plasmáticas, que poseen la capacidad de efectuar activamente la síntesis de los anticuerpos y su liberación.

Según Burnet, todos los linfocitos, las células plasmáticas o las macrófagos, están marcados inmunológicamente. En una célula linfoide pueden encontrarse cerca de 10.000 receptores específicos, dirigidos contra cualquier deter-

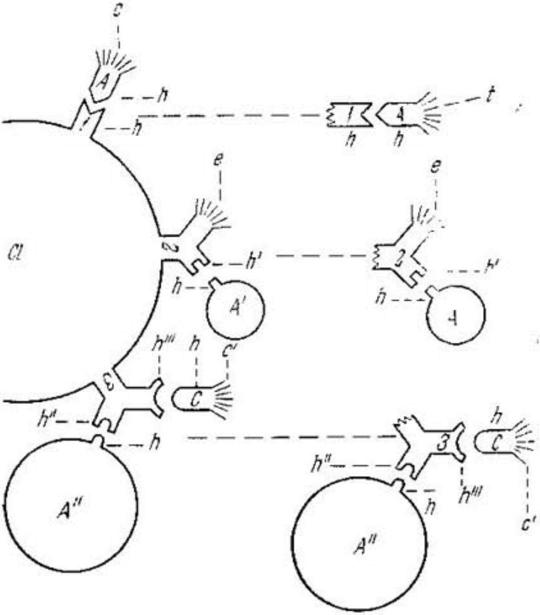


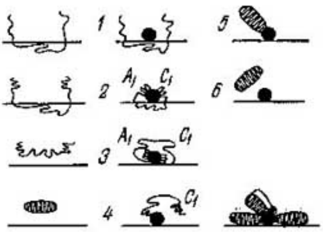
Fig. 60. Esquema de la formación de los anticuerpos, según P. Ehrlich:
1—receptores de primer orden; 2—receptores de segundo orden; 3—receptores de tercer orden

minante posible. En el período embrionario, 5.000 de estos receptores se inhiben al contacto con las propias estructuras del organismo.

La teoría de Burnet consiste en que la populación de los linfocitos en el organismo es heterogénea, estando constituida por una gran cantidad de clonas diversas, diferentes entre sí. Las distintas clonas producen anticuerpos que reaccionan con diferentes antígenos. Las clonas de los linfocitos se originan por vía de mutación, no jugando el antígeno ningún papel como factor de selección. La primera parte de la teoría selecciono-clonal ha sido confirmada también experimentalmente. Se ha demostrado que algunas células aisladas elaboran únicamente un tipo de anticuerpo. Respecto a la segunda parte de la teoría, que se refiere a la preexistencia de células que elaborarían diferentes tipos de anticuerpos, existen serias objeciones, por suponerse que es puramente especulativa la hipótesis de esa tal preexistencia de células, lo mismo que ocurría con la preexistencia de los receptores laterales de Ehrlich.

A los puntos de vista precitados, acerca de la formación de anticuerpos, se han contrapuesto otras hipótesis, fundadas en la existencia de mecanismos relacionados con modificaciones en la síntesis de las proteínas. En 1928, N. Gamaleya expuso la base de la teoría, más extendida entonces, según la cual los receptores no preexisten en la célula, sino que se forman en ésta como resultado de la reacción a la excitación que provoca el antígeno. El antígeno

Fig. 61. Síntesis del anticuerpo:
1 — 6: etapas de la síntesis



deja, después de pasar por la célula, una huella semejante a la que imprime un sello en el lacre o en la cera. La célula comienza, ulteriormente, a liberar esas huellas (anticuerpos), que tienen afinidad con el antígeno que las produjo. Esta teoría recibió el nombre de "teoría de los sellos". Algo más tarde, F. Breinl y F. Haurowitz (1930) expusieron la hipótesis, según la cual los anticuerpos representan globulinas modificadas, que se forman bajo la influencia directa del antígeno introducido en el organismo. Las moléculas del anticuerpo poseen otra configuración espacial, diferente de la que tiene la globulina normal (fig. 61).

Según la teoría de Haurowitz-Pauling, las moléculas de antígeno desempeñan el papel de una matriz rígida, que sirve para la formación de numerosos "sellos negativos" para las moléculas de globulina-anticuerpos que se forman.

En 1949, F. Burnet y F. Fenner emitieron la teoría de "Las matrices indirectas" para la formación de los anticuerpos, en la cual se hacían intentos de explicar la causa de la síntesis de los anticuerpos, incluso después de la eliminación del antígeno. Según esta teoría, el antígeno, al penetrar en una célula de tipo embrionario, provoca, en el aparato genético de su núcleo, modificaciones fijadas hereditariamente, a las cuales se encuentra asociada la nueva capacidad adquirida por la célula de sintetizar las globulinas específicas.

Las investigaciones llevadas a cabo con ayuda de isótopos radioactivos han demostrado, que la síntesis de los anticuerpos constituye un proceso independiente, que no depende de la de las globulinas normales y que dicha síntesis de los anticuerpos va precedida de una inducción preparatoria (G. Taliaferro, L. Taliaferro, D. Talmage, G. Gurvich y otros). Gracias al empleo de los métodos de isótopos se ha determinado, que los anticuerpos no se forman mediante la modificación de las moléculas de las gammaglobulinas existentes, sino que se sintetizan a partir de aminoácidos (H. Green, H. Anker).

Una objeción de peso, que se ha hecho a la "teoría de los sellos", consiste en que los anticuerpos siguen formándose también después de que el antígeno ha desaparecido por completo del organismo.

Según la teoría de Sevag (1945), el antígeno sirve de catalizador, que provoca la síntesis de los anticuerpos en una cantidad considerablemente mayor a la que es utilizada por el antígeno.

Según L. Pauling, las gammaglobulinas se sintetizan al comienzo en forma de cadenas de polipéptidos y no tienen propiedades inmunológicas, formándose, después, en el proceso del enrollamiento, secundario o terciario, del largo y fino y lo que origina la molécula esférica o en forma de cigarro, del anticuerpo.

F. Karush considera que, al comienzo, se forma un esqueleto plástico, que puede adoptar una estructura espacial complementaria al contacto con el antígeno; después de la terminación del "empaquetamiento", la cadena enrollada se estabiliza en el esqueleto consolidado, gracias al establecimiento de uniones disulfídicas e hidrogenadas entre fragmentos, que se encuentran próximos entre sí; más tarde, la matriz antigénica se libera y, posiblemente, se vuelve a utilizar.

La cuestión de la especificidad de los anticuerpos puede resolverse con ayuda de la cromatografía y de la electroforesis. Es posible que en cada tipo de anticuerpo exista, inicialmente, un orden de sucesión propio de los aminoácidos; en tal caso, la información necesaria para la construcción de esos anticuerpos debe estar codificada en el aparato genético de la célula, que produce el anticuerpo.

De esta manera, las teorías de que disponemos en la actualidad, acerca de la formación de anticuerpos, se diferencian en cuanto se refiere a la cuestión de si la reacción inmunológica a los determinantes antigénicos extraños lleva consigo la formación de impresiones ("sellos") en las células mesenquimatosas, o si este proceso constituye una reacción de respuesta que, en parte, está preparada con la subsiguiente mutación y la proliferación selectiva de las clonas correspondientes, que sintetizan el anticuerpo.

Por su composición química y sus propiedades físicas, los anticuerpos no se diferencian esencialmente de las globulinas normales, poseen puntos isoeléctricos casi idénticos, viscosidad, peso molecular (entre 160.000 y 1.000.000) y una sensibilidad idéntica a la influencia de la temperatura y de otros factores desnaturalizantes.

Los anticuerpos son substancias termolábiles. Se desnaturalizan por su calentamiento hasta 70°C durante 1 hora. Sobre la actividad de los anticuerpos ejerce una influencia el pH del medio, así como otros factores, bajo cuya acción se producen perturbaciones profundas de las substancias proteínicas. Se ha demostrado que los anticuerpos no se desnaturalizan por su precipitación con alcohol etílico a bajas temperaturas (de 0 a +4° C), aunque se desnaturalizan por el alcohol a elevada temperatura. Las sales neutras (sulfato de magnesio, sulfato amónico, sulfato sódico) provocan la precipitación de las proteínas, pero no producen la desnaturalización de los anticuerpos. De aquí que el alcohol etílico, a baja temperatura, los sulfatos de magnesio, de sodio y de amonio, se empleen para el fraccionamiento de los sueros inmunes y la obtención de los anticuerpos en estado puro.

Mediante el método de la electroforesis, A. Tiselius separó las proteínas del suero, por su movilidad en el campo eléctrico, en albúminas y 3 fracciones globulínicas: alfa, beta y gamma, con la particularidad de que en los sueros inmunes se encontró una nueva fracción: T o beta$_2$, que se sitúa entre las fracciones beta y gamma.

En la actualidad, la electroforesis se lleva a cabo mediante diversos procedimientos: electroforesis óptica y zonal en gel y en papel. En la fig. 62 se representan electroforegramas de suero normal y de sueros inmunes antibacteriano y antitóxico.

Se denominan gammaglobulinas las fracciones proteínicas que se caracterizan por su menor movilidad electroforética y están constituidas por proteínas que tienen propiedades semejantes.

En estos últimos años se ha introducido en la práctica de la investigación de las toxinas, de las anatoxinas y de los sueros in-

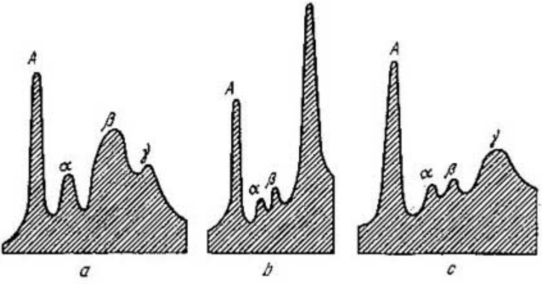


Fig. 62. Electroforegramas de sueros normal (a), antibacteriano (b) y antitóxico (c):

A — albúmina; α—, β—, γ— globulinas

munes un nuevo método, la inmunoelectroforesis, que permite caracterizar con más exactitud los complejos de antígenos y anticuerpos.

Lugar de la formación de los anticuerpos. I. Mechnikov suponía, que los elementos de los órganos fagocitarios (bazo, médula ósea, ganglios linfáticos) o los fagocitos producían substancias defensivas y factores específicos, que pasarían de aquéllos al plasma. Los anticuerpos se forman en el tejido linfoide, es decir, en los órganos en que se sintetizan las globulinas del suero: bazo, ganglios linfáticos, hígado, endotelios vasculares y médula ósea. Se admite que los anticuerpos pueden originarse también en las células de otros tejidos y órganos. Entre el grupo de las células libres del tejido conectivo, las que tienen más importancia para la formación de anticuerpos son las células plasmáticas.

La formación del anticuerpo tiene lugar en dos fases: una específica y otra no específica. La fase específica de formación del anticuerpo es la consecuencia de la acción directa del antígeno sobre las células del tejido linfoide y se acompaña de la síntesis intracelular de globulina. La fase no específica se caracteriza por la segregación de anticuerpos, que puede también realizarse por vía refleja, bajo la influencia de la acción de estimulantes no específicos.

Después de la introducción del antígeno en el organismo, los anticuerpos no aparecen inmediatamente, sino después de transcurrido un determinado intervalo de tiempo. Este período de la inmunogénesis, durante el cual no se logra demostrar la presencia de anticuerpos en el organismo, se denomina período inductivo; ulteriormente, comienza la fase de producción y eliminación de anticuerpos. La concentración de estos en la sangre se va incrementando, hasta alcanzar un nivel maximo, para, después, ir disminuyendo lentamente.

En el organismo inmune, así como en el que ha sufrido una enfermedad infecciosa, pero que ha perdido ulteriormente la capacidad de conservar los anticuerpos, bajo la influencia de estímulos específicos y no específicos se aumenta en el suero el título (concentración) de los anticuerpos. Este fenómeno recibió la denominación de *reacción consecuente* o *anamnéstica*. Esta propiedad que tiene el organismo de incrementar sus capacidades inmunógenas es el resultado de un largo proceso histórico de formación de complejos dispositivos de defensa, que se manifiestan bajo la influencia de la actividad del sistema nervioso central. Teniendo en cuenta estas peculiaridades de la inmunidad potencial, se explica, en cierta manera, el hecho de que sean relativamente raros los casos de repetición de la enfermedad en muchas infecciones.

Partiendo de las leyes inmunológicas estudiadas, en la actualidad se emplea en gran escala, en la práctica de la inmunización de las personas contra las enfermedades infecciosas y para la hiperinmunización de los animales de gran tamaño, cuando se trata de obtener sueros terapéuticos el método de la revacunación, mediante inyecciones repetidas de antígenos, que condicionan un incremento de la actividad inmunológica.

Se observan casos de una incapacidad innata del organismo para la síntesis de gammaglobulina (*agammaglobulinemia*), con la particularidad de que el grado de receptividad para las infecciones es directamente proporcional a la disminución de la concentración de las gammaglobulinas y a la reducción de la formación en la sangre de la cantidad necesaria de anticuerpos. En otros casos, la cantidad porcentual de gammaglobulina en la sangre no es inferior a la normal, pero no existe la capacidad de formar anticuerpos, respecto a un determinado antígeno. A veces, la disminución de la concentración de gammaglobulina es pasajera, como sucede en los niños después del nacimiento, cuando la concentración de gammaglobulina desciende paulatinamente hasta mantenerse a niveles muy bajos a la edad de 2 a 4 meses.

En la actualidad, el fenómeno de la agammaglobulinemia o de hipogammaglobulinemia se considera como un síndrome de insuficiencia de anticuerpos. Los individuos, en los cuales se observa este síndrome, padecen con frecuencia de accesos repetidos de infecciones graves. Existen gammaglobulinas específicas y no específicas. A las primeras están vinculadas las reacciones de inmunidad, mientras que las segundas no poseen la capacidad de ejercer una acción inmunizante.

Se diferencian tres formas de síndromes de insuficiencia de anticuerpos:

1. *Forma innata*, cuando el síndrome de insuficiencia de anticuerpos constituye la perturbación fundamental. Se observa en los

varones recién nacidos, en forma de casos esporádicos, o de afecciones familiares (forma innata y adquirida) de los jóvenes y adultos. A la luz de los datos genéticos, esta forma se considera como una forma recesiva de un defecto del recambio nutritivo, relacionado con el sexo. Es posible que sea la consecuencia de una insuficiencia congénita del aparato linfoide.

2. *Forma adquirida*, cuando el síndrome de insuficiencia de anticuerpos no depende del sexo ni de la edad y acompaña diferentes enfermedades de la edad infantil. Se encuentra frecuentemente en casos de afecciones de los tejidos linforreticulares y, más raramente, en casos de afecciones de otros tejidos, así como de enfermedades endocrinas, del recambio nutritivo, en las nefrosis, etc.

3. *Forma transitoria*, que aparece únicamente en la primera infancia, en niños de ambos sexos y en la que existe, por lo visto, una insuficiencia más acentuada de la síntesis de las gammaglobulinas normales y de los anticuerpos.

El organismo del niño no elabora gammaglobulinas durante las primeras semanas de vida y las gammaglobulinas maternas desaparecen hacia el noveno mes de edad.

Cuando existe un gran exceso de antígeno, introducido en el organismo, puede presentarse la llamada parálisis inmunizadora. El organismo pierde la capacidad de inmunizarse con dosis reconocidas como vacunantes. Este fenómeno no ha tenido aún una explicación satisfactoria. Se supone que la parálisis inmunizatoria está condicionada por la fijación de los anticuerpos al antígeno, que se conserva largo tiempo en el organismo. En estas circunstancias ocurre el bloqueo del sistema reticuloendotelial por los polisacáridos del antígeno.

Existen muchos otros factores (alimentación, vitaminas, radiaciones ionizantes, produccion de hormonas, enfriamiento y recalentamiento, intoxicaciones) que ejercen una gran influencia sobre la formación de los anticuerpos. En los casos de inanición o de una alimentación insuficiente en proteínas, la producción de anticuerpos disminuye. El estado de hipovitaminosis también retarda la síntesis de anticuerpos. Las radiaciones ionizantes deprimen la elaboración de anticuerpos, si el organismo ha sido sometido a la irradiación antes de administrarse el antígeno; la inmunización realizada inmediatamente después de haberse sometido el organismo a la irradiación, no reduce el título de los anticuerpos. Las más sensibles a la acción de las radiaciones ionizantes son las células que se encuentran en la fase inductiva de la producción de anticuerpos, es decir, en el período de fijación del antígeno por las células. El estado de stress condiciona una disminución pronunciada de la resistencia general del organismo, incluida la inmunidad humoral. La producción de anticuerpos disminuye bajo la influencia de los antibióticos, que se han administrado con el objeto de tratar a los enfermos en los estadios iniciales de la infección. De esta manera, para el desarrollo máximo de la inmunidad tiene una importancia determinada la *composición química*, las *propiedades fisicoquímicas* y las condiciones en que se efectúa la administración del antígeno, así como las dosis y los intervalos de su inyección, el estado del organismo y la influencia del medio circundante.

La inmunidad se consideraba, en el pasado, como el resultado de la acumulación de anticuerpos, cuyo papel se explicaba por la neutralización de los microorganismos y de sus venenos. El primero que intervino contra semejante simplificación del mecanismo de la inmunidad humoral fue I. Mechnikov, quien sostenía que la resistencia a las infecciones, que se creaba como resultado de la vacunación activa, es un fenómeno muy complejo, llamando la atención sobre la importancia que tienen en ese proceso las variaciones de sensibilidad del organismo.

Se considera que la formación de anticuerpos no consiste en un dispositivo defensivo, sino que representa la capacidad del organismo de sintetizar globulinas.

Se sabe, por ejemplo, que en el reumatismo, la acción recíproca de los anticuerpos con el antígeno lleva a la perturbación de la substancia fundamental del tejido conectivo, a la liberación de histamina y al desarrollo de la reacción inflamatoria.

Al reproducirse en las células del sistema nervioso central el virus de la poliomielitis, de la encefalitis de garrapatas, de algunas cepas del virus del herpes y otros, se forman autoantígenos, que provocan la síntesis de anticuerpos. La reacción de estos anticuerpos con los autoantígenos provoca profundas alteraciones del tejido nervioso.

Se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos contra el tejido renal en casos de glomerulonefritis, de nefrosclerosis maligna y de endocarditis séptica; contra las células del hígado; en la hepatitis infecciosa y contra el miocardio en el reumatismo. Un carácter autoinmune tienen también ciertas enfermedades, como algunos tipos de anemia hemolítica y de trombocitopenia, que son consecuencia de la acción de autoanticuerpos de frío y de temperatura normal, la enfermedad de Hashimoto, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso generalizado, así como, posiblemente también, la periarteritis nudosa, la oftalmía simpática, la púrpura vascular, algunas encefalitis no infecciosas, la pancreatitis crónica, la colitis ulcerosa no específica y otras. No ofrece duda alguna el hecho de que el shock anafiláctico y las enfermedades alérgicas son la consecuencia de las lesiones celulares, que produce el complejo antígeno-anticuerpo.

La inmunogénesis depende del grado de estímulo antigénico que interviene en la producción de anticuerpos y de otras reacciones defensivas. Al inyectarse antígeno con frecuencia, o cuando se le inyecta a dosis elevadas, puede tener lugar una *inhibición inmunizadora*, en la que el organismo no va a responder a la acción del antígeno, mediante nueva formación de anticuerpos. Cuando se inyectan simultáneamente en el organismo antígenos débiles y fuertes, puede producirse la inhibición del proceso inmunológico débil por el más enérgico.

La acción antigénica sobre un organismo que se encuentra en período embrionario hace cambiar el estado inmunológico. El organismo se hace incapaz de elaborar anticuerpos respecto al antígeno, con el cual estableció contacto en el período embrionario. Este estado se ha denominado *tolerancia* (del latin tolerantia-paciencia). La tolerancia es la capacidad que tiene el organismo de considerar como "propio" el material extraño y de no responder al mismo con una reacción inmunizadoia, si dicho material se le introduce en el período embrionario o durante el período de vida más próximo al nacimiento. La tolerancia puede provocarse como resultado de parabiosis embrionaria, del trasplante de tejidos o de la inyección de material antigénico al embrión; después del nacimiento puede obtenerse la tolerancia por medio de la inyección subcutánea, intraperineal o intravenosa del antígeno. También puede obtenerse mediante el desangramiento completo del animal recién nacido y la sustitución de su sangre por otra de un donante homogéneo. La tolerancia inmunológica no se transmite por herencia. En una cierta medida, la tolerancia se aproxima al fenómeno de la parálisis inmunogénica. Al establecerse el contacto con el antígeno en el período embrionario, las células productoras de anticuerpos no se multiplican o se destruyen totalmente. La tolerancia inmunológica explica la falta de capacidad del organismo para elaborar anticuerpos contra los propios antígenos. Es posible que los fenómenos de agammaglobulinemia dependan también, en cierta manera, de la tolerancia.

Los anticuerpos, como ya se ha indicado, no constituyen la causa fundamental de la inmunidad adquirida; no obstante, en el transcurso de más de 65 años se ha aprobado como indiscutible, la importancia terapéutica y profiláctica de los sueros inmunizantes. De aquí que las reacciones humorales de la inmunidad tengan una gran importancia.

La capacidad para elaborar una inmunidad humoral, como forma defensiva de origen más tardío, es la más perfeccionada, si se la compara con la fagocitosis y otras reacciones defensivas de los tejidos. La inmunidad humoral no se encuentra más que en los vertebrados; las plantas no forman anticuerpos, por lo que, en ellas, las enfermedades producidas por virus se prolongan durante toda la vida, al comienzo en forma de enfermedad aguda y, ulteriormente, en forma crónica.

Como se ha visto en este corto resumen, la inmunidad tisular y humoral juega un importante papel en el complejo general de la resistencia a las enfermedades infecciosas. El empleo, que se viene haciendo durante muchos años, de las vacunas y los sueros demuestra que, en numerosos casos, la profilaxis específica constituye un eslabón decisivo en la serie de medidas antiepidémicas (viruela, tularemia, rabia). Una extraordinaria influencia sobre la disminución de la letalidad ha ejercido la sueroprofilaxis y la sueroterapia (sarampión, tétanos, difteria, botulismo y pústula maligna). El vasto empleo de la gammaglobulina con fines profilácticos contra el sarampión, la escarlatina, la tos ferina, la rabia, la poliomielitis, la hepatitis epidémica y otras enfermedades, atestigua también la indiscutible eficacia de los anticuerpos.

A pesar del enorme papel que desempeña la inmunidad tisular y humoral, el estado de resistencia a las enfermedades infecciosas no se limita a esas formas de defensa. La inmunidad puede manifestarse sin participación de la fagocitosis ni de los anticuerpos. Se ha llamado la atención sobre el hecho de que los niños, que padecen de agammaglobulinemia, sufren un sarampión relativamente leve, convalecen y no sufren recidivas. La mayoría de ellos también reaccionan normalmente a la vacunación contra la viruela. Por consiguiente, la inmunidad puede desarrollarse, asimismo, sin la participación de anticuerpos. La presencia de anticuerpos no siempre es un índice de inmunidad. En bastantes casos, una concentración elevada de anticuerpos no defiende al organismo contra la enfermedad. El fenómeno de la fagocitosis incompleta y de la presencia prolongada de bacterias patógenas, en los portadores de gérmenes, indican que estas formas de inmunidad no son capaces de condicionar el complicado proceso de la resistencia a las infecciones, que se observa en los animales superiores y en el hombre. Se ha demostrado que existen nuevas formas de defensa, dirigidas al restablecimiento de las funciones perturbadas del organismo.

Inmunidad funcional

Los microbiólogos rusos (V. Barikin, I. Krichevski y otros), aun en las etapas iniciales del desarrollo de la doctrina de la inmunidad, ya consideraron a las reacciones defensivas, no aisladamente, sino en relación compleja y recíproca con todos los sistemas del organismo.

En la actualidad se ha demostrado, que en los animales superiores y en el hombre el sistema nervioso es un aparato de nuevos mecanismos de inmunidad, sin relación con la fagocitosis y los anticuerpos, el cual I. Pavlov denominó "medida fisiológica" del organismo contra la enfermedad.

En muchas enfermedades infecciosas se producen perturbaciones de la circulación sanguínea, a consecuencia de la pérdida del tono de las arteriolas y, como resultado de la brusca disminución de la tensión sanguínea puede generarse un colapso tóxico-infeccioso. Bajo la influencia de la excitación del sistema vascular, provocada por los antígenos, tiene lugar un aumento de la tensión sanguínea, que impide el desarrollo del colapso. El incremento reflejo de la tensión sanguínea representa una manifestación de la inmunidad funcional, dirigida no contra los microbios o sus toxinas, sino hacia la restitución del tono perturbado de los vasos sanguíneos. Por consiguiente, el organismo posee la capacidad de autorregular los procesos provocados por los antígenos.

Los microbios y sus toxinas ejercen una influencia sobre el recambio térmico, condicionando la aparición de fiebre. La elevación de la temperatura del organismo ejerce una acción nociva sobre los antígenos, provocando una intensificación de los procesos oxidativos y de la destrucción de aquéllos.

En las reacciones defensivas del organismo tiene una gran importancia la intensificación de las funciones secretoras del estómago, del intestino, de las vías respiratorias superiores, de los riñones y de otros órganos. Al intensificarse las funciones eliminatorias, los antígenos ponen de manifiesto su influencia sobre la regulación neurorrefleja.

Los antígenos, como excitantes, modifican el carácter del metabolismo nutritivo. En el proceso de desarrollo de la infección o de la intoxicación se incrementa la producción de acetilcolina en el encéfalo, el hígado, los intestinos, el bazo y otros órganos y su paso del estado combinado al estado libre, lo que conduce a la aparición de manifestaciones debidas a la perturbación de la actividad funcional del corazón, al incremento de la secreción de las glándulas del aparato digestivo, en los enfermos en vías de curación, y a la intensificación de la producción de anticuerpos. Bajo la influencia del estímulo antigénico se incrementa la actividad de la colinesterasa en la sangre y los tejidos del animal inmune, lo que impide su intoxicación por la acetilcolina que se libera de los tejidos. Se ha comprobado, que en el proceso de formación de la inmunidad tiene lugar un aumento del contenido de compuestos adenilpolifosfóricos y una aceleración de la conversión del ácido adenosindifosfórico a adenosintrifosfórico. También se observa una intensificación de la respiración tisular.

Todos esos procesos son específicos y se generan y activan bajo la influencia de los antígenos, con ayuda de los cuales se ha llevado a cabo la inmunización del animal.

También se incluyen en la inmunidad funcional los mecanismos defensivo-adaptativos, estudiados por G. Selye y que fueron denominados "stress". Entre ellos se comprende la génesis de reacciones monotípicas no específicas, que se producen bajo la influencia de diferentes lesiones sufridas por el organismo (intoxicaciones, infecciones, quemaduras, traumatismos, enfriamientos, etc.).

Los factores físicos, químicos, farmacológicos y biológicos, que provocan el estado de stress, fueron denominados "stressores" por G. Selye. Todos ellos actúan sobre la hipófisis, tanto por vía hu-

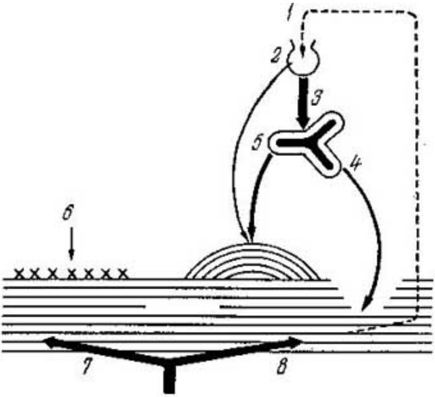


Fig. 63. Esquema del mecanismo de acción del stress:

1 — acción reguladora del hipotálamus; 2 — hipófisis, que elimina HST (hormona somatotrópica); 3 — secreción de ACTH (hormona adrenocorticotropa) por la hipófisis; 4 — eliminación de hormonas antiinflamatorias por las suprarrenales;; 5 — eliminación por parte de las suprarrenales de hormonas, que intensifican las reacciones inflamatorias; 6 — reacción específica del organismo; 7 — acción específica del "stress"; 8 — acción no específica del "stress"

moral, como nerviosa. Pueden actuar como stressores: el frío, el calor, las radiaciones ultravioletas e ionizantes, los microorganismos patógenos, sus toxinas y otros factores, que poseen la propiedad de provocar la excitación del organismo.

El síndrome de adaptación puede ser generalizado y local, condicionándose por la influencia del sistema hipófiso-adrenocortical, que está vinculado, funcionalmente, al centro hipotalámico. Bajo la influencia del stressor generalizado o local comienza la hipófisis a eliminar intensamente hormona adrenocorticotropa (ACTH), que estimula las funciones de las glándulas suprarrenales, provocando en las mismas la eliminación intensa de hormona antiinflamatoria del tipo de la cortisona, que disminuye la reactividad del tejido conectivo; la hipófisis elimina también la hormona somatotropa (STH) de crecimiento, que, por el contrario, provoca un incremento de la reactividad del tejido conectivo (fig. 63).

El síndrome de adaptación se produce en tres fases: 1) *la fase de alarma*, que consiste en el conjunto de fenómenos que se desarrollan consecutivamente en un organismo no adaptado, bajo la influencia del stressor y que conducen a la terminación mortal o al estado de resistencia; 2) *la fase de resistencia*, que se caracteriza por el aumento de la resistencia a la acción del stressor, con la desaparición de la mayoría de las alteraciones morfológicas y bioquímicas; 3) *la fase de agotamiento*, que se desarrolla como consecuencia de una acción extremadamente prolongada del stressor, con pérdida de la adaptación adquirida durante la fase de resistencia.

Teniendo en cuenta el papel concreto que desempeña el sistema hormonal en las reacciones de defensa, en los casos de hepatitis epidémica, de parotitis, de meningoencefalitis, de tuberculosis miliar y sus formas exudativas, así como en la meningitis tuberculosa, conviene recomendar, en ellos, el empleo de los corticosteroides.

En la actualidad no cabe duda alguna de que existe una *inmunidad arreactiva*, bajo cuya influencia se operan alteraciones complejas y de diverso carácter, dirigidas al mantenimiento de los niveles normales de la circulación sanguínea, la respiración, el recambio térmico y otras funciones del organismo inmune. La inmunidad arreactiva se manifiesta también bajo la forma de inhibición defensiva en la corteza cerebral, que evita la perturbación y el agotamiento de sus tejidos por las excitaciones de inusitada actividad.

Muchos autores habían comprobado, que bajo la influencia de los antígenos específicos y de las substancias no específicas se forma en el organismo, con bastante rapidez, una resistencia respecto a determinadas bacterias patógenas y sus toxinas. Este tipo de inmunidad homóloga y heteróloga recibió la denominación de *taquifilaxia* (defensa rápida) o *proinmunidad*. La taquifilaxia se origina en el curso de algunas horas y persiste durante 3 a 10 días. En la mayoría de los casos, la taquifilaxia se genera con respecto a substancias tóxicas y bacterias poco virulentas. Algunos investigadores consideran estas formas de inmunidad como resultado de un aumento del estado defensivo de la resistencia no específica, generado como consecuencia de la disminución de la reactividad de las células tisulares, en respuesta al estimulante. La rápida aparición, en los animales, de la resistencia a las toxinas bacterianas, bajo la influencia del antígeno específico, se desarrolla sin formación de anticuerpos (antitoxinas). Otros autores suponen, que la rápida aparición de la resistencia a las toxinas, como resultado de la inyección de grandes dosis de anatoxina, se produce, al comienzo, como consecuencia de la arreactividad de los tejidos y, más tarde, como resultado de la producción de anticuerpos. Es posible que, en el caso de que exista tal mecanismo de inmunidad, tenga una determinada importancia el bloqueo de las células susceptibles de los tejidos, como consecuencia de la administración de grandes dosis de anatoxina.

Con estos ejemplos no se agota la diversidad de los casos de inmunidad funcional.

En las reacciones defensivas del organismo desempeña un cierto papel el fenómeno de *la interferencia de las bacterias*. Se ha demostrado que, al inocularse animales con brucellas, se desarrolla una inmunidad también con respecto a los bacilos de la pústula maligna, con la particularidad de que no se forman anticuerpos contra estos últimos. Se ha demostrado la interferencia entre brucellas bacterias de la tularemia, de las micobacterias tuberculosas con los agentes de la peste bubónica y de las micobacterias tuberculosas con los bacilos de la pústula maligna. Es posible que en la interferencia de las bacterias tenga lugar el bloqueo de las células más sensibles de los tejidos, lo que crea condiciones desfavorables para uno de los microbios. En la inmunidad, que se desarrolla en las enfermedades producidas por virus, juega un enorme papel *la interferencia entre virus*, acerca de cuyo mecanismo trataremos más tarde.

Para la inmunidad tiene cierta importancia la microflora normal que, en algunos casos, se comporta, respecto a los microbios patógenos, como antagonista y, en otros, como sinérgica.

* *
*

Según el agente contra el que van dirigidas las fuerzas defensivas del organismo, la inmunidad se divide en antibacteriana y antitóxica, antivirólica y antiparasitaria. Esa división de la inmunidad no significa, en manera alguna, que se prescinda de la unidad de todas las fuerzas defensivas del organismo y de sus relaciones recíprocas. No existen formas absolutamente autóctonas de inmunidad; todas ellas están vinculadas entre sí y manifiestan su acción defensiva en el organismo en su integridad y gracias a la participación de todos los sistemas. En unas enfermedades infecciosas se manifiesta más francamente la inmunidad antibacteriana, mientras que, en otras, lo hace la antitóxica. Esta forma diferencial de manifestación de la inmunidad se determina por las peculiaridades biológicas del agente de la infección y por las mismas reacciones defensivas, que se formaron durante el proceso evolutivo del micro y del macroorganismo.

Inmunidad antibacteriana. En el caso en que las fuerzas defensivas del organismo se manifiesten activamente, no se desarrolla el cuadro clínico de la enfermedad: la inoculación no conduce a la enfermedad del individuo. En la sangre y en el sistema reticuloendotelial, los microbios caen bajo la acción de los factores celulares y humorales.

Inmunidad estéril y no estéril (infecciosa). Se entiende por inmunidad estéril la que existe cuando el organismo se libera completamente de los agentes etiológicos de la enfermedad. A este tipo de inmunidad corresponde la que se observa después de haber enfermado de sarampión, tos ferina, cólera, viruela, etc.

En los casos de brucelosis, de tuberculosis, de lepra, de sífilis y de otras infecciones de curso prolongado, la inmunidad relativa coincide durante un determinado período de tiempo con la presencia en el organismo del agente etiológico de la enfermedad. Este tipo de inmunidad se denomina no estéril (*infecciosa*, *depresiva*). En las enfermedades crónicas se logra durante bastante tiempo demostrar la presencia en el organismo, simultáneamente, tanto del agente etiológico de la enfermedad, como de una relativa inmunidad respecto a la inoculación repetida o contra la agravación de la enfermedad existente.

Al mismo tiempo que se origina el proceso infeccioso, aparecen y se desarrollan reacciones específicas de defensa. De esta manera, a través del estadio de la inmunidad no estéril, que tiene una diferente duración en cada caso, se van desarrollando todas las reacciones defensivas, sin exclusión alguna, hasta terminarse con la formación de una inmunidad estéril. Por lo tanto, al comienzo aparece la inmunidad infecciosa y, más tarde, la inmunidad postinfecciosa, en la cual la fase de inmunidad no estéril es sustituida por la fase de inmunidad estéril. Esta regla general se cumple también en aquellos casos de enfermedades infecciosas que tienen un curso muy prolongado (crónico), como el paludismo, la brucelosis, la tuberculosis y otras.

Inmunidad antitóxica. En los casos de enfermedades, cuyos agentes etiológicos producen exotoxinas, se lesionan electivamente determinados tejidos y órganos. En el proceso de la evolución de las reacciones defensivas, el organimo adquirió la capacidad de hacer inocuos no sólo los microorganismos, sino también sus toxinas. La desintoxicación de las toxinas se realiza, fundamentalmente, mediante su neutralización por medio de las antitoxinas.

En la práctica de la inmunización contra la difteria y el tétanos, la inmunidad antitóxica se obtiene mediante la inyección de anatoxinas, mientras que el tratamiento específico de los enfermos de difteria, tétanos, botulismo y los que padecen infecciones de la gangrena gaseosa, se lleva a cabo con los sueros antitóxicos correspondientes.

No obstante, tampoco puede considerarse que la inmunidad antitóxica consista sólo en una reacción de neutralización. Al inocularse con microbios toxigénicos, el organismo responde poniendo en marcha mecanismos defensivos, dirigidos tanto contra la toxina, como contra el agente etiológico.

Inmunidad contra los virus. En muchas enfermedades producidas por virus (sarampión, rubéola, varicela, fiebre amarilla, viruela, parotitis y otras) se desarrolla una inmunidad firme, a veces vitalicia. Unicamente después de un reducido número de infecciones producidas por virus (coriza, dengue, fiebre de los mosquitos) queda una inmunidad poco pronunciada.

Muchos autores han comprobado que los leucocitos y las células del sistema reticuloendotelial no desempeñan un papel importante en cuanto se refiere a la neutralización de los virus, que son parásitos intracelulares obligados.

El mecanismo que puede considerarse más importante, entre los que participan en la defensa contra los virus, es la acción de las substancias pirógenas, que son capaces de provocar la fiebre. Cuando no existen células que sean susceptibles al virus, los agentes infecciosos que hayan penetrado en el organismo sucumben.

Tiene una gran importancia la inmunidad asociada con *las funciones de eliminación* del organismo. En multitud de infecciones producidas por virus se ha comprobado, que estos agentes pueden eliminarse por las vías respiratorias superiores, por el intestino y los riñones.

En la inmunidad contra las enfermedades producidas por virus tienen una cierta importancia los inhibidores séricos termostables y termolábiles, así como los anticuerpos, que son capaces de neutralizar al virus antes de que se fije en las células susceptibles. Los anticuerpos, por regla general, no poseen la propiedad de neutralizar la infecciosidad de los ácidos nucleicos de los virus.

Cuando se inoculan los cultivos de tejidos, algunos virus son neutralizados por los anticuerpos, mientras que otros no poseen esta capacidad y, por ello, pueden condicionar la diseminación de la infección. En los casos de infecciones de curso rápido, que se acompañan de efectos citopatógenos, los anticuerpos tienen una acción defensiva; en la forma latente de infección, estos anticuerpos no ejercen ninguna influencia sobre el desarrollo de la enfermedad provocada por el mismo virus. El complejo neutro (virus-anticuerpo) puede reactivarse al diluirse, por modificaciones del pH y bajo otras influencias. El virus puede también reactivarse en complejos superneutralizados por la acción del freón.

Entre las formas de inmunidad humoral debe incluirse la capacidad que tienen algunas células del macroorganismo de producir fermentos de adaptación (desoxirribonucleasa, ribonucleasa), que tienen la propiedad de desintegrar los ácidos nucleicos correspondientes de los virus.

La inmunidad contra los virus puede manifestarse como resultado de una interferencia (debilitación recíproca) de los virus. El mecanismo de esa forma de defensa no depende de la presencia de anticuerpos, sino de la capacidad que tiene un virus, para neutralizar la acción de otro virus, mediante el bloqueo de las células susceptibles.

No está aún dilucidada la esencia de la interferencia. Se supone que entre los virus que interfieren tiene lugar una competencia por el substrato en las células del macroorganismo, que utilizan para su actividad vital.

Es posible que, en la interferencia, el sistema determinante genético (AND o ARN) de un virus dificulte la actividad del sistema genético del otro.

La interferencia tiene lugar entre determinadas cepas de una misma especie de virus. Así, por ejemplo, las cepas de la vacuna antirrábica, de la antigriposa, de la fiebre amarilla poseen la propiedad de poder interferir con respecto a los agentes etiológicos de esas enfermedades. Se ha demostrado el fenómeno de la interferencia entre los virus que atacan a las plantas, a los animales y al hombre; esta incompatibilidad se manifestó, asimismo, entre los virus de la rabia y de la glosopeda, entre los de la rabia, el de la vacuna contra la viruela y el del herpes, entre el de la poliomielitis y el de la coriomeningitis linfocitaria.

El fenómeno del antagonismo entre los virus tiene una gran importancia práctica, ya que puede utilizarse para la profilaxis específica contra las enfermedades provocadas por esos agentes.

Bajo la influencia del virus, algunas células adquieren una resistencia contra la inoculación repetida del mismo virus. Se ha comprobado, que en el líquido nutritivo del cultivo de tejidos aparece una substancia que posee la capacidad de neutralizar el virus. Este tipo de inmunidad no tiene una marcada especificidad. Como se ha podido demostrar, ese fenómeno se debe a la presencia en la sangre de *interferón*, que es una proteína que tiene un peso molecular de 63.000, que es resistente a las bajas temperaturas y a las radiaciones ultravioladas, que no pierde su actividad por variaciones del pH entre 2 y 10 y que no posee propiedades antigénicas ni toxicidad. El interferón, que se produce bajo la influencia del AND o del ARN de un virus, tiene actividad contra toda una serie de otros virus. En las enfermedades producidas por virus, que siguen un curso normal, puede elaborarse tal cantidad de interferón, en el curso de uno a dos días, que sea suficiente para interrumpir el proceso infeccioso. El interferón posee propiedades antibióticas, con un amplio espectro de acción. El papel defensivo del interferón se manifiesta bien, sobre todo, en las infecciones producidas por virus que se transmite por gotitas aéreas, mientras que en las infecciones que se transmiten por insectos hematófagos, el papel del interferón es inferior al de los anticuerpos. El mecanismo de acción del interferón, según se supone, consiste en que conduce a una disminución de la producción de ATF, que es suficiente para cubrir las necesidades de la célula, pero que resulta insuficiente para la síntesis del virus. Es posible que el interferón modere la información genética del ácido nucleico extraño.

La inmunidad contra los tumores generados por virus (sarcoma, leucemia y linfomatosis de las gallinas, papiloma cutáneo y bucal de los conejos, papiloma del ganado vacuno y otros animales, la leucemia y el cáncer de las glándulas mamarias de los ratones, el cáncer renal de las ranas, las verrugas y los condilomas humanos), es semejante a la inmunidad provocada por las infecciones originadas por los virus. La diferencia consiste en que, en los tumores producidos por virus, se encuentran dos antígenos: uno, que corresponde a la substancia del virus y, otro, que es una substancia originada en los tejidos como resultado de la transformación de la célula normal en la tumoral. Estos antígenos provocan la formación de los anticuerpos correspondientes. No obstante, los procesos inmunológicos, que se desarrollan en los casos de tumores, son diferentes que los que se producen en los casos de las infecciones producidas por virus. Esto se explica, porque los virus cancerígenos no provocan la destrucción de las células de los tejidos afectadas por ellos, sino su transformación en células cancerosas. De aquí que la inmunidad respecto a las neoplasias sea más compleja. En los casos de tumoraciones se originan autoantígenos y los anticuerpos correspondientes a los mismos. La utilización práctica de la inmunidad, en los casos de neoplasias, se encuentra en el estadio de investigaciones experimentales.

De esta manera, la inmunidad contra los virus, como sistema autorregulador de las células y de los mecanismos humorales de defensa, se halla subordinada, en todas sus cualidades fundamentales, a las leyes generales, al mismo tiempo que presenta sus peculiaridades específicas.

Inmunidad antiparasitaria. La inmunidad contra los parásitos patógenos se caracteriza por la variedad de sus mecanismos. La formación de la inmunidad depende del carácter de la localización del parásito. Unos parásitos se localizan en los tejidos (tripanosomas, leishmanias, plasmodios del paludismo); otros se sitúan en la luz del intestino (Entamoeba histolytica) y otros, tanto en la luz intestinal, como en los tejidos (balantidios intestinales, coccidios, helmintos).

La inmunidad antiparasitaria está condicionada por el mecanismo defensivo de los anticuerpos y por el incremento de actividad de los fagocitos. Bajo la influencia de los anticuerpos se perturban profundamente, en los parásitos, los procesos vitales, produciéndose, ulteriormente, la disolución de los mismos. Los fagocitos, bajo la acción de las opsoninas, atrapan y degluten, digiriéndolos, a los pequeños parásitos, mientras que, a los grandes, los inmovilizan en los tejidos por la acción combinada de muchas células.

Generalmente, en un comienzo, la mayor actividad la desarrollan los micrófagos, pero, más tarde, en la lucha contra el parásito intervienen los macrófagos, que ejercen una influencia más decisiva. La cantidad de células defensivas aumenta rápidamente, lo cual, en muchos casos, constituye un índice de la infestación del organismo por una u otra especie de parásito.

A pesar de que las reacciones de la inmunidad natural son generales en las infecciones bacterianas y en las infestaciones parasitarias, el problema de la vacunación contra las enfermedades de este segundo tipo está aún sin resolver en la actualidad. Unicamente con respecto a la leishmaniosis cutánea (enfermedad de Borovski), N. Latyshev obtuvo una vacuna que se utiliza en los focos endémicos.

Inmunidad colectiva. Además de las formas de inmunidad que se han expuesto, existe el concepto de inmunidad colectiva (de grupo, de foco). Ese tipo de inmunidad se origina como resultado del padecimiento de formas evidentes o larvadas de infección, así como bajo la influencia de los portadores de gérmenes, que existen en determinados focos de brotes epidémicos. La inmunidad colectiva, en la mayoría de los casos, es postinfecciosa. En los lugares en que existe una elevada morbilidad de hepatitis epidémica o de poliomielitis, se observa la formación de una inmunidad colectiva pronunciada.

La inmunidad colectiva se origina, no sólo como consecuencia de brotes epidémicos, sino también como resultado de la inmunización planificada de la población. Cuando el trabajo que se realiza para la ejecución de una profilaxis específica contra la difteria se lleva a cabo correctamente, no sólo se logra una disminución evidente de la morbilidad por esta afección, sino que se llega a conseguir la completa liquidación de la enfermedad, que se hallaba muy difundida, antes de que se llevase a cabo la inmunización obligatoria. Gracias a la vacunación sistemática de toda la población contra la viruela, en el trancurso de muchos años consecutivos, se mantiene una firme inmunidad artificial, que impide, tanto la aparición de la enfermedad, como la existencia del virus de la viruela.

Inmunidad trasplantacional. El éxito del trasplante depende de la compatibilidad biológica' e inmunológica de los tejidos u órganos del donante y del individuo receptor, que deben ser idénticos genéticamente. La compatibilidad completa de las células tisulares es únicamente posible entre gemelos encigóticos o uniovulares y entre animales, pertenecientes a líneas puras, obtenidas por cruces entre parientes próximos.

Si los tejidos del donante y del receptor no son idénticos, este último responde elaborando una inmunidad trasplantacional, que conduce a la desintegración del tejido u órgano trasplantados. La duración máxima de la supervivencia de los tejidos u órganos transplantados es de 23 días.

La inmunidad trasplantacional se realiza por los linfocitos, mediante el contacto inmediato con las células del tejido u órgano trasplantado, sin que aparezcan anticuerpos en la sangre. Los linfocitos penetran en el tejido del órgano trasplantado, provocando su destrucción y ulterior reabsorción. Las células plasmáticas, originadas en gran cantidad por el organismo del receptor, inundan el órgano trasplantado y obliteran sus pequeños vasos, provocando la asfixia de sus tejidos. En la mayoría de los casos, la necrosis y expulsión del homotrasplante, como resultado del desarrollo de una inmunidad trasplantacional, tiene lugar a los 8-14 días después de haberse efectuado el trasplante.

Puede impedirse el desarrollo de una inmunidad trasplantacional inhibiendo la actividad de los tejidos inmunogénicos mediante la administración de antimetabolitos (mercaptopurinas, mercaptoptorinas), de hormonas de corteza suprarrenal (cortisona), por la aplicación de radiaciones Roentgen y otras influencias, que condicionan una hipoactividad del tejido linfoide. No obstante, este tipo de intervenciones conducen frecuentemente a graves complicaciones y no pueden utilizarse, por ahora, en la práctica clínica. El método que ofrece más perspectivas para disminuir la reactividad del tejido inmunogénico con respecto a las proteínas extrañas consiste en lograr el desarrollo de un estado de tolerancia.

FUNDAMENTOS TEORICOS DE LA INMUNIDAD

Numerosas hipótesis y teorías acerca de la inmunidad han perdido su importancia y tienen ya sólo un interés histórico.

L. Pasteur explicaba la causa de la resistencia del organismo que ha sufrido una infección, como el resultado del agotamiento del medio para los microbios.

Muchos autores han intentado explicar la esencia de la inmunidad mediante procesos químicos, fisicoquímicos y enzimáticos, que tienen lugar en el organismo bajo la influencia de los agentes infecciosos.

Las teorías que tienen un fundamento más sólido y que, en una cierta medida, no han perdido su importancia hasta la actualidad, han sido las de Mechnikov, acerca de la capacidad fagocitaria de ciertas células en la lucha contra las bacterias patógenas y la inflamación, y la teoría humoral de Ehrlich, basada en la capacidad defensiva de los anticuerpos, producidos por las células del tejido linfoide.

Entre esas dos concepciones surgieron muchas discusiones durante largo tiempo, que condujeron a la reconciliación de las dos escuelas que desempeñaban un papel dirigente, en vista de que se descubrieron los anticuerpos opsoninas, capaces de intensificar la reacción fagocitaria. Las formas tisular y humoral de la inmunidad constituyen un todo único y no pueden contraponerse una a la otra. Los mecanismos tisulares (fagocitosis, inflamación, reactividad) preceden a las reacciones humorales de defensa.

Un ulterior desarrollo de las ideas de Mechnikov representó la doctrina del sistema reticuloendotelial, que desempeña un importante papel en los complicados procesos de la inmunidad tisular y humoral (V. Vysokovich, L. Aschoff, A. Bogomolets, V. Taliaferro y otros).

En 1926, V. Barikin propuso una teoría de la inmunidad como función del estado que condiciona los sistemas célulares y humorales del organismo. Las reacciones celular y humoral, independientemente de sus manifestaciones exteriores, constituyen, en su esencia, una unidad. De la activadad del organismo en su conjunto depende la génesis, el sentido y la terminación de cualquier reacción, sea fisiológica general o inmunológica. Esta teoría constituyó un importante avance en el problema del estudio de la inmunidad.

A. Bezredka creó la teoría de "*la inmunidad local*". Este autor demostró que, tanto la inmunización cutánea, como la intracutánea de los animales contra la pústula maligna, éstos adquieren una inmunidad persistente al cultivo virulento de los bacilos de la misma y no provoca la elaboración de anticuerpos específicos. A. Bezredka consideraba la pústula maligna como una infección local. Partiendo de esta posición, suponía que, si se desensibilizan las células susceptibles mediante la vacuna, aquéllas dejarán de entrar en reacción con el agente de la infección o sus toxinas. La teoría de Bezredka admite que la inmunización local conduce a la inmunidad de todo el organismo. Este mismo autor también admitía que un mecanismo análogo de inmunidad se engendra asimismo contra las infecciones intestinales, estafilocócicas y estreptocócicas, ya que los agentes de estas infecciones se caracterizan por su pronunciado organotropismo. A. Bezredka propuso un método de tratamiento de las afecciones purulentas con filtrados de estafilococos o de estreptococos (antivirus), cuyo empleo, en su opinión, bloquearía las células susceptibles de la piel, haciéndolas resistentes a los microbios del pus y sus toxinas. Para la inmunización de las personas contra las infecciones intestinales recomendó el método de la inmunización por vía bucal. Sin embargo, investigaciones ulteriores demostraron, que la inmunidad local, como un método autónomo de defensa del organismo, no existe. La inmunidad está condicionada por el complejo de las reacciones de todo el organismo y de sus sistemas.

Una gran importancia en la dilucidación de los complejos procesos de la inmunidad tienen las teorías referentes a la constancia dinámica, relativa, del medio interno: el papel dirigente del sistema nervioso central (I. Sechenov, I. Pavlov y otros); los dominantes (A. Ujtomski); el papel decisivo del sistema nervioso vegetativo (L. Orbeli, W. Cannon y otros); de las relaciones recíprocas de la hipófisis y las suprarrenales (G. Selye); el papel integrante de ciertos sistemas funcionales (P. Anojin); el papel integrante del hipotálamo (F. Griffits y otros); la función de las barreras (L. Stern); los mecanismos genéticos de la inmunidad (N. Yerne, D. Tolmage, F. Burnet y otros).

Por consiguiente, la inmunidad depende de reacciones sumamente complejas, que se realizan con la intervención de todos los sistemas del macroorganismo y se regulan por la actividad del sistema nervioso central.

REACCIONES DE LA INMUNIDAD Y SU IMPORTANCIA PRACTICA

Las reacciones recíprocas entre el antígeno y el anticuerpo se efectúan según el tipo de las reacciones coloidales y químicas, caracterizándose por su especificidad. Las moléculas del antígeno y del anticuerpo se unen por sus grupos terminales (fig. 64), a consecuencia de lo cual se forman complejos estables. A veces, estas combinaciones son reversibles.

Las relaciones mutuas entre el anticuerpo y los antígenos fueron consideradas por P. Ehrlich como reacciones químicas ordinarias, semejantes a la reacción de un ácido (HCl) con una base (NaOH); sin embargo, esa suposición

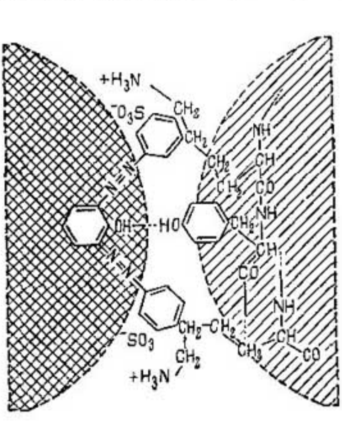


Fig. 64. Esquema de la combinación del anticuerpo con el antígeno

fue refutada por J. Danysh, quien demostró que la toxicidad de la mezcla varía según la forma como se agrega la toxina. Si se adiciona a la antitoxina una cantidad equivalente de toxina de una sola vez, se obtiene una mezcla que carece de toxicidad, pero, si se va agregando la toxina de manera fraccionada, en pequeñas porciones, la mezcla, por lo general, sigue siendo tóxica, ya que toda la cantidad de antitoxina se consume en la neutralización de las primeras porciones de toxina, mientras que las siguientes fracciones de ésta quedan libres, sin neutralizar. Las relaciones cuantitativas existentes entre el antígeno y el anticuerpo se regularían, en opinión de S. Arrhenius y de T. Madsen, por la ley de acción de las masas, cuando las concentraciones del antígeno (A) y del anticuerpo (B), que quedan libres, sin combinarse, se encuentran en una relación constante, determinada, respecto a la concentración del compuesto que se ha formado: $\frac{A\times B}{AB}=K$.

De acuerdo con esta teoría, el antígeno y el anticuerpo reaccionan entre sí como una base débil (amoníaco) y un ácido débil (ácido bórico). La combinación que se produce entre ellos es incompleta, como consecuencia de lo cual, el amoníaco y el ácido bórico quedan en estado libre en cantidades apreciables.

Según J. Bordet, las relaciones entre el antígeno y el anticuerpo se desarrollan siguiendo el tipo de las reacciones coloidales. Todas las reacciones inmunológicas entre substancias coloidales de los antígenos y los anticuerpos tendrían el carácter de una adsorción.

Intentando reconciliar los puntos de vista coloido-físico y químico acerca de la naturaleza de las reacciones inmunológicas, C. Nicolle consideró que el mecanismo de combinación del anticuerpo con el antígeno podría ser de dos variedades diferentes. Si se toman el anticuerpo y el antígeno en proporciones óptimas, la reacción entre los mismos tendrá lugar de acuerdo con su afinidad, mientras que, cuando existe un exceso de uno de los ingredientes, entonces, en el primer plano se produce una interacción de sus superficies y el proceso adquiere el carácter de una adsorción.

I. Ostromyslenski supuso que la unión de la toxina con la antitoxina tiene lugar en dos fases: una adsortiva y otra química. La segunda fase se caracteriza por la formación de una combinación peculiar, no tóxica, de la toxina con la antitoxina, que, más tarde, se desintegraría en la sangre, bajo la influencia de los procesos oxidativos, dando lugar a la formación de substancias atóxicas.

Según L. Pauling, los anticuerpos tendrían una estructura bivalente, es decir, que poseerían dos grupos polares específicos, que condicionan la combinación con el antígeno (fig. 65). Cuando hay un exceso de antígeno o de anticuerpos se forman complejos laxos y no tiene lugar la reacción (fig. 66). Junto a los anticuerpos bivalentes (completos) existen también los monovalentes (incompletos).

Una molécula de anticuerpo-globulina, según la opinión de G. Marrack, se combina con varias moléculas de antígeno. La formación de los agregados antígeno-anticuerpo, tiene lugar al combinarse los grupos polares activos (fig. 67).

Las teorías químicas acerca de la reacción del antígeno con el anticuerpo, propuestas por G. Marrack, L. Pauling, M. Heidelberger, S. Hooker y W. Boyd, han recibido la denominación de teorías del "enrejado", por cuanto se admite la polivalencia del antígeno y del anticuerpo que, al reaccionar entre sí, formarían combinaciones peculiares en forma de "enrejado", "armazón", consistente de antígeno y anticuerpos, colocados alternativamente.

Al investigar detenidamente las combinaciones de antígeno-anticuerpo, resultó que en éstas predominaban los anticuerpos. Así, por ejemplo, con ayuda del microscopio electrónico se han obte-

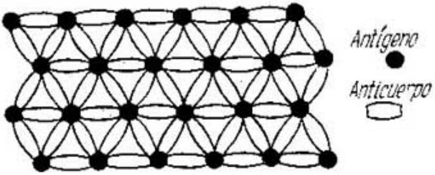

Antígeno
Anticuerpo

Fig. 65. Relaciones óptimas entre el antígeno y el anticuerpo

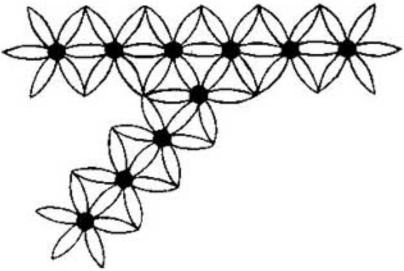


Fig. 66. Estructura del complejo antígeno-anticuerpo, cuando hay concentración de anticuerpos en exceso

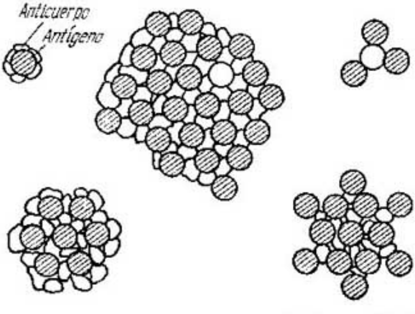

Anticuerpo
Antígeno

Fig. 67. Diferentes relaciones cuantitativas de las moléculas del antígeno y del anticuerpo

nido nuevos datos que atestiguan que el anticuerpo cubre una determinada capa del antígeno (bacterias y virus). Además, se demostró que el complejo específico, compuesto de antígeno y anticuerpo, posee la capacidad de adsorber fuertemente proteínas no específicas del suero. Uno de estos tipos de reacciones, que ha sido bien determinado, es la adsorción del complemento por el complejo antígeno-anticuerpo.

La especificidad del anticuerpo está, posiblemente, vinculada a un grupo químico determinado, cuyo campo electrónico corresponde, en cierta manera, a la característica electrónica del antígeno.

Todas las reacciones serológicas, condicionadas por la reacción del antígeno con el anticuerpo, discurren en dos fases. La primera fase (química) es específica y se caracteriza por la combinación de los grupos correspondientes del antígeno y del anticuerpo. La segunda fase no es específica y constituye una reacción coloidal. La reacción serológica sólo se convierte en defensiva, si se acompaña de manifestaciones de las fases específica y no específica. El antígeno, combinado con el anticuerpo y envuelto por las proteínas séricas, en particular por el complemento, posee la propiedad de ser adsorbido en la superficie de diversas células, entre ellas, de los fagocitos, lo que condiciona una fagocitosis más completa y efectiva.

Las investigaciones, que se han llevado a cabo en estos últimos años, han proporcionado muchos detalles acerca de los mecanismos de las reacciones inmunológicas. No obstante, quedan aún muchas cuestiones por resolver y algunas de las concepciones tienen un carácter puramente hipotético.

Antitoxinas y reacción de neutralización de la toxina por la antitoxina

Las antitoxinas son anticuerpos que tienen la propiedad de reaccionar con las toxinas correspondientes y neutralizarlas.

Como ya se ha indicado, algunos microorganismos poseen la capacidad de producir exotoxinas.

Para que tenga lugar la reacción de neutralización de la toxina por la antitoxina se necesitan determinadas condiciones: ciertas relaciones cuantitativas, un tiempo indispensable para la reacción y una temperatura óptima. La neutralización de la toxina por la antitoxina se verifica sobre la base de una reacción fisicoquímica. La combinación de la toxina con la antitoxina se traduce, en los experimentos in vitro, por el fenómeno de la floculación, que consiste en un enturbiamiento, que aparece en los tubos de ensayos y que contiene la mezcla de toxina y antitoxina. El fenómeno de la floculación es una reacción específica y se utiliza en la producción de sueros, para determinar el grado de actividad de los sueros antitóxicos.

Como unidad de medida de la actividad del suero antitóxico se ha adoptado la AE (unidad antitóxica) (del alemán antitoxische Einheit), que representa la dosis mínima de suero antitóxico que es capaz de neutralizar determinada cantidad de Dlm de toxina.

La reacción entre la toxina y la antitoxina se verifica siguiendo el tipo de las relaciones complejas, que se calculan de acuerdo con ecuaciones especiales de las isotermas de adsorción. Experimentalmente se ha demostrado, que en el proceso de neutralización de la toxina intervienen grupos amínicos libres de las toxinas, cuya combinación se acompaña de pérdida de la toxicidad.

El efecto curativo de los sueros antitóxicos depende no sólo de su actividad y de la cantidad de AE por mililitro, sino también de su "avidez", que corresponde a la rapidez, plenitud y firmeza de la combinación que se forma entre la toxina y la antitoxina.

Algunos autores consideran que la avidez está relacionada con determinados estados fisicoquímicos individuales de los coloides del suero, sin relación con el título de anticuerpos, mientras que otros suponen que la avidez depende de las cualidades de las globulinas del suero. Hay, finalmente, otros autores que relacionan la avidez débil con una mala calidad del antígeno (toxina, anatoxina), que se ha empleado para la inmunización de los animales. Los antígenos que poseen moléculas deformadas provocan la elaboración de anticuerpos con una avidez débil.

Métodos de obtención y de titulación de los sueros. Los sueros antitóxicos se obtienen mediante la inmunización de animales (caballos).Después de que se ha terminado un curso completo de inmunizacion, se acumula en la sangre de los animales una gran cantidad de antitoxina; entonces, se lleva a cabo una sangría parcial o completa, se recoge la sangre en botellas, en las cuales se coagula, separándose, por encima del coágulo, un líquido transparente, amarillento, que es el suero.

Se investiga la esterilidad del suero obtenido, así como su capacidad piretógena (propiedad de provocar una elevación de la temperatura en los animales a los que se le inyecta por vía parenteral). Después de esto se determina el título del suero, es decir, se investiga la cantidad de AE que contiene por mililitro.

La titulación de los sueros antitóxicos se lleva a cabo con ayuda de determinados tipos-standard de toxinas en los animales: cobayos, ratones blancos o conejos, a los que se inyecta una mezcla de una cantidad determinada de la toxina standard, con diferentes dosis del suero que se investiga. Por ejemplo, la titulación del suero antidiftérico, antitóxico, se realiza siguiendo el método de Ehrlich y Rohmer en animales (in vivo), y por el método de floculación (in vitro) de Ramón.

Para la titulación de la antitoxina por el método de la floculación se utiliza la Lf de toxina (Limes floculationis-cantidad de toxina que en presencia de una AE condiciona la floculación más rápida). Los tubos de ensayo se mantienen en baño María a 45°C (tabla 11).

Tabla 11

Esquema de la titulación de la antitoxina por el método de la floculación

Dosis en mililitros			Tiempo de floculación en minutos
Suero	Toxina que contiene 30 Lf en 1 ml		
0,01	2,0	60	—
0,02	2,0	60	—
0,03	2,0	60	30
0,04	2,0	60	20
0,05	2,0	60	10+
0,06	2,0	60	15
0,07	2,0	60	19
0,08	2,0	60	25
0,09	2,0	60	40
0,10	2,0	60	45

De la tabla 11 se deduce que la floculación tuvo lugar a los 10 minutos en el 5° tubo, en el que había 0,05 ml de suero. Esta dosis resultó ser capaz de neutralizar 60 Lf de unidades antigénicas de toxina; por lo tanto, en un mililitro de suero existen $\frac{60}{0{,}05}=1.200$ AE.

La pirogenidad se determina mediante la inyección intravenosa de 0.1 de suero por Kg de peso a conejos. Se les mide la temperatura transcurridos 5, 30 y 120 minutos. Si se eleva más de 1°C, el suero en cuestión es piretógeno.

Actualmente se utiliza, con fines diagnósticos, el método de determinación de la toxigenicidad de los cultivos diftéricos (así como de estreptococos y estafilococos) en medios de cultivo sólidos. Este método se funda en la reacción del suero antitóxico con la toxina, producida por las bacterias diftéricas en el proceso de su crecimiento. Con estos fines, se coloca una tira de papel de filtro esterilizada y humedecida con el suero antitóxico antidiftérico, en la parte central de una cápsula de Petri, donde se pone el medio de cultivo, practicándose después siembras en estrías perpendiculares a la tira de papel de filtro. Si el cultivo produce exotoxina, ésta difunde al medio de cultivo y entra en reacción con la antitoxina, dando lugar a su precipitación. El precipitado que se forma puede observarse bajo el aspecto de delicados filamentos-flecos, a ambos lados de las estrías del cultivo (ver fig. 114).

Existen varias modificaciones de este método, que pueden también realizarse en medios de cultivo líquidos.

Los sueros antitóxicos, a dosis de determinadas cantidades de AE, se utilizan con fines profilácticos y terapéuticos en casos de tétanos, botulismo, gangrena gaseosa y difteria, así como también en las mordeduras de serpientes.

Los sueros purificados tienen mejores propiedades terapéuticas y profilácticas y casi no provocan la enfermedad del suero.

Para demostrar la presencia de antitoxina en el suero de las personas, se emplean métodos especiales, con ayuda de los cuales se determina el grado de intensidad de la inmunidad antitóxica. Así, por ejemplo, para determinar el estado de receptividad respecto a la difteria, se practica *la reacción de Schick*, que consiste, esencialmente, en que cuando se hace una inyección intracutánea de una dosis determinada de toxina a personas inmunes, no se produce reacción inflamatoria, mientras que en los individuos susceptibles, pasados uno a dos días de la inyección, aparece un enrojecimiento, con hinchazón y dolor en el lugar en que se inyectó la toxina. Por consiguiente, en el primer caso se habla de una reacción negativa, que atestigua la presencia de una concentración determinada de antitoxina en la sangre, mientras que, en el segundo caso, la reacción se considera positiva, ya que en la sangre de tales personas no existe suficiente cantidad de antitoxina para neutralizar la toxina diftérica inyectada intracutáneamente (el método de ejecución de la reacción de Schick se expone en la pág. 484).

Precipitinas y reacción de precipitación

Se denominan precipitinas los anticuerpos que, al reaccionar con el antígeno específico, provocan la formación de un fino precipitado.

La reacción de precipitación representa el resultado de la acción recíproca del antígeno (precipitinógeno) con el anticuerpo (precipitina) en presencia de un electrólito (solución de NaCl al 0,85%), con formación de un precipitado (fig. 68).

En 1897, R. Kraus demostró que el filtrado transparente de un cultivo en caldo de bacterias de la peste se enturbiaba al mezclarlo con suero antipestoso, con la subsiguiente precipitación de copos en el fondo del tubo de ensayo. Fenómenos semejantes se observaron a consecuencia de la reacción de los filtrados de cultivos de bacterias coléricas y tíficas con los sueros correspondientes. R. Kraus denominó esta reacción, reacción de precipitación y al anticuerpo que la condicionaba, precipitinógeno.

Después de la inyección, practicada a conejos, de proteína sérica de anguila aparecen en la sangre de aquéllos, como demostró F. Chistovich, en 1899, en el laboratorio de I. Mechnikov, anticuerpos (precipitinas, que, al reaccio-

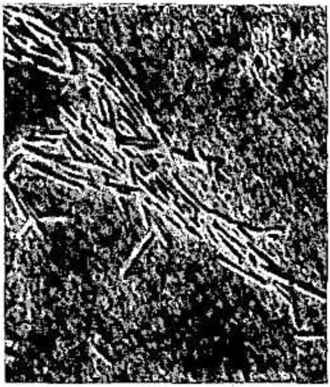


Fig. 68. Moléculas del virus de la enfermedad mosaico del tabaco, precipitadas por los anticuerpos

nar con las proteínas séricas de la anguila, provocan la formación de un precipitado.

La reacción de precipitación se produce con especial evidencia, si se superpone un filtrado transparente (solución de antígeno) sobre el suero precipitante también transparente; en los límites de contacto de los ingredientes, que condicionan la reacción, se forma, con relativa rapidez, un anillo blanco grisáceo (fig. 69 *a*).

Por su mecanismo, esta reacción se asemeja a la de floculación, basándose en las reacciones mutuas fisicoquímicas, que tienen lugar entre coloides de alto grado de dispersión.

La reacción de precipitación es específica y muy sensible, permitiendo demostrar la presencia del antígeno (precipitinógeno) a diluciones del 1:1.000.000 hasta del 1:10.000.000.

Al ser inyectados parenteralmente los precipitinógenos provocan en el organismo la formación de precipitinas específicas, con las cuales entran en reacción. En calidad de precipitinógenos pueden utilizarse proteínas de origen animal, vegetal y microbiano: sangre, suero, extractos de diferentes órganos y tejidos, productos alimenticios de naturaleza proteínica (carne, pescados, leche), fil-

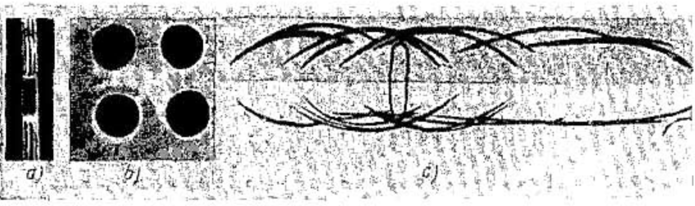


Fig. 69. Reacción de precipitación:

a — reacción de precipitación en el tubo de ensayo; *b* — reacción de precipitación en el agar; *c* — inmunoelectroforesis de suero normal (abajo) y de suero patológico (arriba) trados de cultivos microbianos o de tejidos, que han sido atacados por los microorganismos.

Los precipitinógenos de los agentes etiológicos de la pústula maligna, de la peste y de la tularemia, son termoestables. Algunos precipitinógenos resisten al calentamiento hasta de 120-180°C.

La reacción de precipitación se utiliza para el diagnóstico de la pústula maligna, de la tularemia y de otras infecciones, para la determinación del tipo y el estudio de la estructura antigénica de algunos grupos de bacterias. En medicina legal, con ayuda de la reacción de precipitación se determina el origen de manchas sanguíneas o de esperma. En los peritajes sanitarios se determina la mezcla de leche de una especie de animal con la de otro, la adición de miel artificial a la natural, la falsificación de los productos de carne, de pescado o de harina, etc. En Biología se determinan las relaciones genéticas existentes entre especies de animales, de plantas o de microorganismos, próximas entre sí.

La reacción de precipitación se emplea, sobre todo, en la práctica para el diagnóstico de la pústula maligna (reacción de Ascoli), mediante la investigación de la presencia del antígeno de los bacilos del carbunco en los extractos de órganos de animales, de la piel, la lana o los pelos, así como también para el control de lo objetos fabricados (pellizas, cuellos de piel, brochas de afeitar y otros objetos). Esta *reacción* se denomina *de termoprecipitación*, debido a que el extracto que se ha de someter a la investigación debe hervirse previamente, filtrándolo después, hasta obtener un líquido transparente, que, finalmente, se deposita sobre el suero precipitante de la pústula maligna.

La reacción de termoprecipitación (*precipitación en anillo*), se emplea muy frecuentemente para el diagnóstico de la peste y de la tularemia, al hacerse la investigación de extractos, preparados con órganos internos de los cadáveres de roedores salvajes (bazo, hígado).

En laboratorios especiales existen colecciones de sueros precipitantes específicos de tipo, que se obtienen mediante una inmunización prolongada de animales con los antígenos correspondientes (precipitinógenos). Al terminarse el curso de inmunización de los animales (conejos, asnos, carneros, cabras), se les extrae sangre con el fin de obtener suero y se determina en éste el grado de actividad.

El título del suero precipitante se establece de acuerdo con la mayor dilución del antígeno (precipitinógeno), con la cual se produce una reacción de precipitación evidentemente clara. El suero precipitante se utiliza en su totalidad, lo que se explica porque el grado de dispersión del suero precipitante es menor, en comparación con el del precipitinógeno. De aquí que, para obtener una relación óptima, en sentido cuantitativo, entre las partículas de los ingredientes que actúan, haya de diluirse, no el suero, sino el antígeno.

Con el fin de diferenciar los anticuerpos correspondientes a diferentes antígenos, se utiliza el método de difusión para la precipitación con antisuero, mezclado con gelatina o con agar. Después de la aplicación, sobre este último, de una capa de las soluciones de antígeno, se producen, en el espesor del agar correspondiente, zonas visibles de precipitación, con la particularidad de que cada par específico de antígeno-anticuerpo presenta su propia zona. Este método ha sido ulteriormente perfeccionado. En depresiones practicadas en el agar contenido en cápsulas de Petri, se depositan soluciones de antígenos y de anticuerpos que difunden en el gel y que, al ponerse mutuamente en contacto, forman líneas de precipitación. La fusión de las terminaciones de las zonas de precipitación atestigua la identidad de los antígenos en los sistemas que se comparan (fig. 69 *b*). En la actualidad existen varias modificaciones de ese método.

La reacción de precipitación puede también practicarse en papel. Si se separa una mezcla de antígenos con ayuda del método de la electroforesis sobre papel y se tratan después las tiras de papel con suero inmune, se observa la formación, en determinados lugares, de un precipitado, por cuya localización se puede juzgar acerca de la naturaleza del antígeno, si se conocía previamente el origen del anticuerpo, o a la inversa.

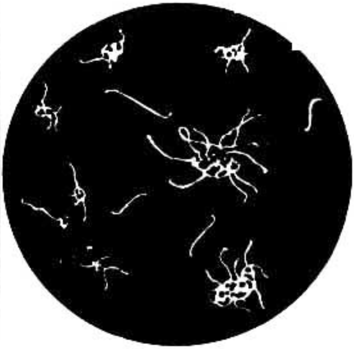
La reacción de precipitación fue utilizada como base del método de inmunoelectroforesis, propuesto por P. Grabar y K. Williams. Al comienzo, se disgrega el antígeno en el campo eléctrico, para, después, revelarlo con ayuda del antisuero, depositado en el canal que se encuentra paralelo a la línea, a lo largo de la cual se han desplazado los antígenos durante la electroforesis. Cada antígeno produce, con el anticuerpo correspondiente, un arco individual. Según el número y la disposición de los arcos se puede juzgar acerca de la presencia, en la solución que se investiga, de unos u otros antígenos. Con ayuda de la inmunoelectroforesis se han hallado, en muchos complejos, fracciones de antígenos, que eran antes desconocidas. Así es posible determinar la existencia de desviaciones patológicas en los sueros de los enfermos (fig. 69, *c*). Los métodos de ejecución de las reacciones de precipitación se encuentran en los manuales prácticos.

Aglutininas y reacción de aglutinación

Las aglutininas son anticuerpos que tienen la propiedad de provocar la conglomeración de los microbios correspondientes, con formación de grumos visibles a simple vista.

La adición, a una suspensión de bacterias, de los sueros inmunes correspondientes, provoca la conglomeración de las células microbianas en forma de copos o de granos (fig. 70). Este fenómeno recibió el nombre de aglutinación. La reacción de aglutinación tiene

Fig. 70. Reacción de aglutinación (formación de "arañas")



también lugar cuando se mezclan eritrocitos, levaduras u otras células con los sueros inmunes correspondientes.

Esta reacción fue descrita por A. Charrin, G. Roger (1889), V. Isaev y V. Ivanov (1894) e investigada detalladamente en 1896 por M. Gruber y H. Durham. En ese mismo año F. Widal comunicó, que el suero de los enfermos de tifus abdominal poseía la propiedad de conglomerar (aglutinar) específicamente las bacterias del tifus abdominal. Ulteriormente se demostró que, en diversas enfermedades infecciosas aparecen en la sangre de los enfermos anticuerpos (aglutininas) que tienen la capacidad de provocar la aglutinación de los agentes etiológicos, correspondientes a dichas enfermedades.

La reacción de aglutinación, así como las reacciones de floculación y de precipitación, se hallan sometidas a las leyes fisicoquímicas de las relaciones recíprocas entre los sistemas coloidales. En la reacción de aglutinación participan el anticuerpo (aglutinina) y el antígeno (aglutinógeno), cuya interacción tiene lugar en determinadas relaciones cuantitativas y en presencia de un electrólito (solución de NaCl al 0,85%). Por su mecanismo y sus manifestaciones externas, esta reacción se asemeja a la de precipitación. Ambas reacciones se acompañan de la formación de precipitados visibles de los antígenos, con la diferencia de que en la reacción de aglutinación, en calidad de antígenos, intervienen los cuerpos microbianos, mientras que en la de precipitación intervienen productos de desintegración microbiana, es decir, partículas muy pequeñas de antígeno disuelto, que exigen grandes cantidades de anticuerpos para su completa reacción.

La reacción de aglutinación se caracteriza por su especificidad, pero también se puede observar una aglutinación de grupo, es decir, la conglomeración de microbios próximos, pertenecientes a la misma familia, aunque esto sólo suceda con las menores diluciones de suero.

La estructura antigénica de las bacterias es sumamente compleja. En unas mismas cepas pueden encontrarse antígenos de grupo, de especie y de tipo. Las bacterias, que son próximas entre sí, constan de diferentes partículas de antígeno y, al practicarse con ellas la inmunización de los animales, se forman las aglutininas correspondientes a cada uno de ellos. Esquemáticamente esto puede representarse de la siguiente manera:

Especie bacteriana	A	B	C
Antígenos (aglutinógenos)	abc	bcd	cde
Anticuerpos (aglutininas)	$a_1b_1c_1$	$b_1c_1d_1$	$c_1d_1e_1$

Como se ve por este esquema, el suero obtenido contra el microbio A aglutina bien a este mismo microbio, ya que las aglutininas a_1, b_1 y c_1 corresponden completamente a los aglutinógenos a, b y c. Este mismo suero aglutina al microbio B (en un grado algo menor), debido al carácter homólogo de las aglutininas b_1 y c_1 y de los aglutinógenos b y c. De la misma manera el microbio C (aunque en un grado menor todavía) también se aglutina debido a la comunidad de la aglutinina c_1 y del aglutinógeno c. Las mismas relaciones recíprocas existen entre el suero contra el microbio B y los microbios B, C y A, etc.

De esta manera, al inmunizar a un animal con una especie microbiana, se pueden generar aglutininas, que actúan no sólo contra la misma especie, sino también contra otras especies parientes de bacterias, que poseen antígenos de grupo comunes.

Para demostrar la existencia de aglutininas específicas en el suero de los animales, que se han inmunizado con complejos antigénicos de la célula bacteriana, se utiliza *el método de la adsorción de las aglutininas* ((reacción de agotamiento de Castellani). Esta reacción consiste en extraer del suero de un animal inmunizado, en el que existen varias aglutininas, al comienzo, las aglutininas que aglutinan únicamente bacterias de la misma especie, mediante la adición de esas bacterias, para, después, el suero que ha perdido ya dichas aglutininas, someterlo a la investigación de la existencia de otras aglutininas, mediante la adición de otras especies bacterianas.

Por ejemplo, el suero aglutinante provoca la aglutinación de las bacterias A y B; hace falta determinar si esas aglutininas corresponden o no a la acción antigénica de los microbios A y B, o si alguna de ellas es meramente una aglutinina de grupo. Con este fin, se agrega al suero aglutinante el microbio A, que se aglutinará con el anticuerpo correspondiente; después de esto, el suero que ha sido tratado con el microbio A se filtra y, con el filtrado, se practica la reacción de aglutinación con el microbio B. Si la formación de aglutininas estaba condicionada por la acción del antígeno A, no se producirá la reacción de aglutinación con el microbio B. Si este mismo experimento se lleva a cabo al comienzo con el microbio B, éste extraerá las aglutininas que se fijan en él mismo, pero, después del agotamiento, quedan las aglutininas que se fijan en el microbio A. Por consiguiente, en este caso, las aglutininas que fijan al microbio B son aglutininas de grupo. Si la aglutinación tuvo lugar también después del agotamiento del suero con uno de los microbios A o B, hay que admitir que las aglutininas se habían generado bajo la influencia de ambos antígenos.

Con ayuda del método de la adsorción de las aglutininas se estudia la estructura antigénica de las bacterias, que se utilizan para la obtención de sueros aglutinantes y terapéuticos, de vacunas y de suspensiones bacterianas, destinadas a fines diagnósticos. Los sueros aglutinantes, obtenidos por el método de la adsorción de las aglutininas, se denominan sueros monorreceptores. Estos sueros permiten determinar, con mayor exactitud, la especie y el tipo a que pertencen los agentes etiológicos de las salmonelosis y la disentería.

En las bacterias movibles se distinguen los antígenos flagelares (H) y somáticos (O). Al inmunizar a los animales con bacterias movibles se producen las aglutininas H y O correspondientes. Las aglutininas flagelares producen una aglutinación más rápida de las bacterias, que forman copos laxos, mientras que las aglutininas somáticas forman con relativa lentitud unos conglomerados granujientos. Las aglutininas H también se denominan aglutininas de conglomerados grandes y las aglutininas O, aglutininas microgranulosas.

Las bacterias que contienen antígeno Vi no se aglutinan o se aglutinan débilmente con los sueros O, pero se aglutinan bien con los sueros Vi; esto demuestra que, tanto los antígenos O y Vi, como los anticuerpos O y Vi, tienen estructuras diferentes.

Numerosas observaciones e investigaciones han permitido establecer, que algunos microbios del grupo de la microflora normal del intestino, bajo la influencia del agente etiológico de la enfermedad, adquieren la propiedad de aglutinarse con el suero de los enfermos. Así, por ejemplo, en casos de disentería, la E. coli se aglutina, a veces, con el suero antidisentírico. Esta propiedad de muchos microbios, que no son los agentes etiológicos de la enfermedad, de aglutinarse con el suero sanguíneo del enfermo, del cual fueron aislados, se ha denominado *paraaglutinación* y a la causa de su aparición se la denomina *parainmunidad*.

El fenómeno de la paraaglutinación se produce a consecuencia de la variabilidad microbiana y, en primer término, de su estructura antigénica. Bajo la influencia de microbios, que son más activos, en el sentido antigénico, las bacterias que participan en las asociaciones microbianas adquieren caracteres antigénicos comunes. El mecanismo de este proceso se supone que consiste en que el ácido desoxirribonucleico de una especie microbiana puede condicionar la transformación de otra especie, miembro de la asociación microbiana o parasitocenosis, con lo cual esta útiltima especie de microorganismo adquiere propiedades de la otra (ver: Genetica de los microorganismos).

La reacción de aglutinación puede tener lugar como resultado de la acción de factores no específicos (sin la presencia de sueros aglutinantes: las soluciones básicas de colorantes coloidales y los ácidos. Esas reacciones no específicas pueden, también, tener lugar, aunque sólo sea por la presencia de la solución isotónica, con las bacterias que han sufrido importantes modificaciones, como resultado de su conservación prolongada, así como con las bacterias que se encuentran en forma R.

El grado de especificidad de la reacción de aglutinación depende de la concentración de la sal (electrólito), de la concentración del suero, de la densidad de la suspensión bacteriana, del pH, de la influencia de la temperatura, de la intensidad de agitación y de la mezcla de los ingredientes, etc.

En las reacciones serológicas tienen una especial importancia *las zonas negativas de aglutinación*, que dependen de la concentración de las aglutininas. Tanto en las grandes concentraciones de suero, como en las débiles, no se produce la reacción de aglutinación. Esta particularidad la ofrecen todas las reacciones de inmunidad y se debe tener en cuenta en el trabajo práctico, al verificarse el diagnóstico de las enfermedades infecciosas.

La reacción de aglutinación se emplea mucho en la práctica para el diagnóstico serológico del tifus abdominal, de los paratifus A y B (*reacción de Widal*), de la brucelosis (*reacción de Wright*), del tifus exantemático (*reacción con las rickettsias de Prowazeck*), de la tularemia, de las leptospirosis y otras enfermedades, en las que, con la ayuda de microbios conocidos (colecciones para diagnóstico), se determina en los sueros de los enfermos la presencia de las aglutininas correspondientes. Para investigular en los portadores de salmonellas el anticuerpo Vi del tifus abdominal se emplea, con mucha frecuencia, en el diagnóstico de laboratorio, la aglutinación Vi.

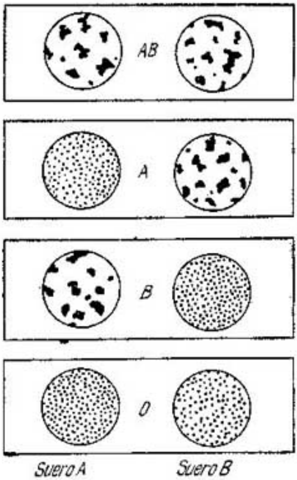
La reacción de aglutinación se emplea para la identificación de los microbios aislados de las personas enfermas y de los animales, mediante el empleo de sueros aglutinantes, previamente conocidos.

Además de la aglutinación directa se utiliza, para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas, el método de *la aglutinación indirecta*. La que da mejores resultados es la llamada hemaglutinación indirecta, que consiste, esencialmente, en proceder a la adsorción del antígeno sobre la superficie de eritrocitos de carnero, para, después, llevar a cabo la reacción de aglutinación con esos eritrocitos y el suero del enfermo. Esta reacción se emplea, particularmente, para el diagnóstico del tifus abdominal y los paratifus, del tifus exantemático, de la tuberculosis (reacción de Middlebrock-Dubos) y otras infecciones.

La aglutinación indirecta (reacción de Boyden) se emplea para demostrar la presencia de anticuerpos en relación a los antígenos que no tienen estructura corpuscular (complejos proteínicos). Con estos fines se tratan previamente los eritrocitos con soluciones débiles (1:20.000-1:80.000) de ácido tánico, durante 10 minutos, a la temperatura de 37°C, después de lo cual se agrega el antígeno a la suspensión de los eritrocitos; de esta manera, la adsorción del antígeno por los eritrocitos tiene lugar en el curso de pocos minutos a la temperatura ambiente. Esta reacción es sumamente sensible y permite descubrir los anticuerpos a diluciones muy elevadas.

Para obtener una rápida respuesta, se emplean, en muchos casos, en calidad de métodos de orientación, las reacciones aceleradas de aglutinación: *la reacción de Nobel*, para el diagnóstico del tifus abdominal y del tifus exantemático; *la reacción de Huddleson*, para el diagnóstico de la brucelosis; *la reacción de Minkevich*, para el diagnóstico del tifus exantemático y de la tularemia; *la reacción de aglutinación con sueros luminiscentes*, para determinar la presencia de los agentes etiológicos de las infecciones intestinales, de la pústula maligna y de otras afecciones. En Cirugía, al practicarse la transfusión sanguínea, encuentra una vasta aplicación la reacción de isohemoaglutinación, con ayuda de la cual se determinan los grupos sanguíneos. Para ello es necesario disponer de dos sueros hemolíticos (beta y gamma), que se obtienen de las personas

Fig. 71. Reacción de isohemaglutinación



que pertenecen a los grupos A y B. Sobre un portaobjetos o un plato de porcelana se depositan, separadas una de otra, una o dos gotas de cada uno de los citados sueros; después se agrega una gotita de la sangre que se investiga, mezclándola cuidadosamente con la gota del suero: así se determina por la reacción de isohemoaglutinación el grupo a que pertenece la sangre (fig. 71).

Para obtener los sueros aglutinantes se inmunizan animales (conejos u otros), siguiendo un determinado esquema, en el que se tiene en cuenta las dosis y los intervalos habidos entre las inyecciones de suspensiones de bacterias recién obtenidas, de determinada especie y tipo. Una vez terminada la inmunización, se extrae la sangre de los animales, se separa de ésta el suero, que se inactiva seguidamente, se le titula y conserva. Se denomina título de los sueros aglutinantes la mínima cantidad de éstos, o su mayor dilución, a la que aún son capaces de producir una evidente reacción de aglutinación. En las etiquetas de las ampollas, en que se expenden los sueros, se indica, en forma de un quebrado, la dilución máxima (1:3.200, 1:6.400, 1:12.800, 1:25.600, etc.), que produce la aglutinación del antígeno correspondiente (aglutinógeno). Los sueros aglutinantes se expenden en distintas formas: sin adsorber, adsorbidos, polivalentes, específicos de especie y de tipo.

Lisinas y reacción de lasis

Se denominan lisinas a los anticuerpos específicos que provocan la disolución de las bacterias, las células vegetales y animales.

Bajo la influencia de los anticuerpos y de una substancia existente en el suero normal, el denominado complemento, tiene lugar la disolución de las bacterias (*bacteriólisis*) o una acción bactericida, que se acompaña de la muerte de aquéllas, sin provocar en las mismas alteraciones morfológicas perceptibles.

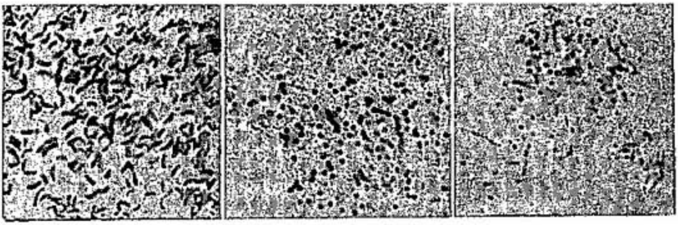


Fig. 72. Fases sucesivas de la lisis de vibriones coléricos

En 1884 V. Groman demostró la acción bacteriada del suero normal sobre el agente de la pústula maligna. V. Isaev y R. Pfeiffer demostraron en la sangre de los animales inmunes, la presencia de anticuerpos que disolvían las bacterias (*bacteriolisinas*). El fenómeno de Isaev-Pfeiffer puede provocarse en los cobayos, inmunizados activa o pasivamente contra el cólera. Cuando se inyectan cultivos de vibriones coléricos en la cavidad peritoneal de los cobayos inmunes, aquéllos pierden muy pronto su movilidad, se hinchan y adquieren forma esférica, haciéndose después granulosos, para, finalmente, desaparecer disolviéndose (fig. 72). Lo mismo se observa al inyectar simultáneamente a los cobayos vibriones coléricos vivos y suero anticolérico.

I. Mechnikov y G. Bordet demostraron, que la bacteriólisis también se pueden observar fuera del organismo, mediante la adición de suero inmune fresco a una suspensión de bacterias. Ulteriores investigaciones demostraron, que la bacteriólisis no depende sólo del anticuerpo, que aparece bajo la influencia de la inmunización, sino también de una substacia termolábil (*complemento*), que se encuentra en todo suero fresco y que se destruye por el calentamiento a 56°C durante media hora.

De esta manera, la lisis de las bacterias tiene lugar con la participación de dos ingredientes: un anticuerpo específico, que se encuentra en el suero inmune, y una substancia no específica de cualquier suero normal o inmune: el complemento.

El anticuerpo que, junto con el complemento, provoca la lisis de las bacterias, fue denominado sensibilizante por G. Bordet, mientras que P. Ehrlich lo denominó amboceptor. Generalmente se le conoce con el nombre de *lisina*, bacteriolisina, hemolisina, etc.

Las lisinas poseen la propiedad de disolver las bacterias, los treponemas y las leptospiras, pero tienen también la capacidad de alterar profundamente la estructura de los eritrocitos, los leucocitos y otras células, caracterizándose por poseer todas las propiedades fundamentales de los anticuerpos, con la única diferencia de que su acción sobre el antígeno la ejercen únicamente en presencia del complemento.

El complemento es una substancia proteínica, que consta de una mezcla de globulina y de mucoproteína, que tiene el mismo origen que las demás globulinas del organismo. **E.** Ecker supone que el complemento se asemeja a algunas enzimas hidrolíticas y que contiene en su composición un grupo sulfhídrico.

En la actualidad se ha demostrado, que el complemento consta de varias fracciones: C'1, C'2, C'3, C'4, C'5 y C'6. La fracción C'1 es una euglobulina, las C'2 y C'4 se consideran mucoeuglobulinas, con la particularidad de que la fracción C'2 es termolábil y la C'4 relativamente termostable. La fracción C'3 se inactiva bajo la influencia del zimosán a la temperatura de 37°C, haciendo así perder al suero sus propiedades fijadoras del complemento.

El complemento es muy sensible al calentamiento, se destruye a 56°C, en el término de media hora, así como también por su conservación prolongada, sometiéndole a una agitación duradera, bajo la acción de las radiaciones ultravioletas y de las substancias químicas. El complemento se adsorbe fácilmente en la superficie de diferentes substancias: hidróxido de aluminio, caolín, carbón animal, suspensiones bacterianas, eritrocitos, etc.

En vista de la inestabilidad del complemento, se han elaborado métodos para su conservación. El complemento (por lo general, suero de cobayo) se conserva mediante la adición de cloruro sódico hasta la concentración del 10%, de ácido bórico al 4% o de sulfato sódico al 5%, así como desecándolo al vacío a baja temperatura.

Reacción de hemólisis. Cuando se inmunizan conejos con suspensión de eritrocitos de carnero, en su sangre aparecen y se acumulan anticuerpos que poseen la propiedad de modificar los eritrocitos, de tal manera, que se provoca una perturbación del complejo adsorbente, formado por la hemoglobina y el estroma de los mismos, a consecuencia de lo cual, la hemoglobina pasa fácilmente al líquido en que se encuentran suspendidos los eritrocitos, coloreándose en tono rosado. El calentamiento del suero inmune hasta 56°C, durante 30 minutos, se acompaña de la pérdida de sus propiedades hemolíticas, a consecuencia de la destrucción del complemento; en estas circunstancias, la adición de suero fresco de animal, incluso no inmunizado, restablece nuevamente las propiedades hemolíticas del suero inmune. Si se pone en un tubo de ensayo suero hemolítico (anticuerpo) con complemento (antígeno) y eritrocitos de carnero, en determinadas proporciones cuantitativas, se observa que, en el curso de algunos minutos, se opera una modificación de la mezcla: de roja turbia se transforma en rosa transparente (laqueada), como resultado de la hemólisis (salida de la hemoglobina del estroma de los eritrocitos).

La reacción de hemólisis tiene una especificidad muy marcada, que se aprovecha en calidad de elemento constituyente en la ejecución de la reacción de desviación del complemento.

Reacción de fijación del complemento

La reacción específica del antígeno con el anticuerpo se acompaña de la adsorción de complemento. En vista de que la adsorción del complemento por el complejo antígeno-anticuerpo no puede observarse directamente, en 1901, G. Bordet y O. Gengou propusieron utilizar, en calidad de indicador, la introducción en dicha reacción de un segundo sistema (*hemolítico*), consistente en una suspensión de eritrocitos y del suero hemolítico correspondiente, con ayuda del cual se revela la fijación del complemento.

En la reacción de fijación del complemento se emplean dos sistemas: antígeno + anticuerpo + complemento (*primer sistema*) y una suspensión de eritrocitos + suero hemolítico (*segundo sistema*). Ambos sistemas se colocan independientemente en el termostato, durante media hora. Después, se mezclan entre sí, pasándolos a un solo tubo de ensayo y la mezcla se coloca de nuevo en el termostato, durante 30 a 60 minutos. Esta reacción de fijación del complemento se considera positiva, si el complemento se fija por completo al complejo (antígeno + anticuerpo) del primer sistema, quedando sin modificarse el segundo sistema (eritrocitos + suero hemolítico), por no haber quedado complemento disponible (fig. 73, *a*). Pasadas 24 horas, los eritrocitos se depositan en el fondo del tubo de ensayo y el líquido que queda sobre el sedimento tiene un aspecto transparente e incoloro. En las reacciones negativas, el complemento no se fija por el complejo del primer sistema (fig. 73, *b*) y el líquido se hace rosado (laqueado), no apareciendo precipitado de eritrocitos.

La reacción de fijación del complemento es altamente específica y posee una elevada sensibilidad.

Por su mecanismo, esta reacción es más compleja que las reacciones de aglutinación y de precipitación y transcurre en dos fases: durante la primera fase tiene lugar la precipitación del antígeno con el anticuerpo (absorción recíproca), mientras que en la segunda se verifica la fijación del complemento por el complejo anticuerpo + antígeno.

La participación del complemento tiene lugar en todas las reacciones inmunológicas, pero en algunas de ellas la presencia del complemento es absolutamente indispensable (reacción de lisis, reacción de fijación del complemento), mientras que en otras, no es necesaria (reacción de neutralización de la toxina por la antitoxina, la reacción de precipitación, de aglutinación o de opsonización).

La reacción de fijación del complemento se utiliza para el diagnóstico del muermo, de la sífilis (reacción de Wassermann) y otras. En estos últimos tiempos, también se la utiliza para el diagnóstico del tifus exantemático, de la fiebre Q y de otras rickettsiosis, así como para el de muchas enfermedades producidas por

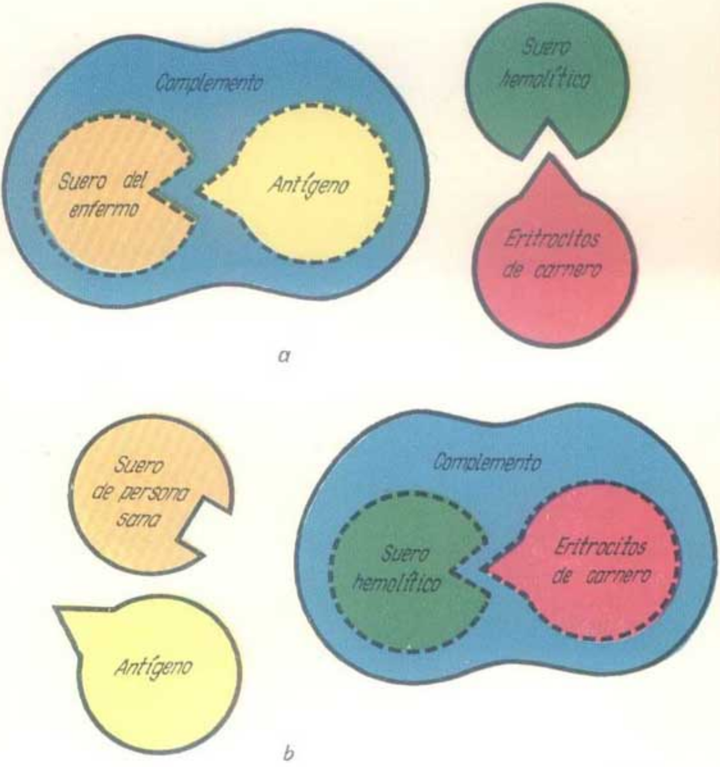

Complemento
Suero del enfermo
Antígeno
Suero hemolítico
Eritrocitos de carnero
a
Suero de persona sana
Antígeno
Complemento
Suero hemolítico
Eritrocitos de carnero
b

Fig. 73. Esquema de la reacción de fijación del complemento:
a — positiva *b* — negativa

virus. Se han elaborado modificaciones de la reacción de fijación del complemento, que se utilizan para la determinación, tanto de los anticuerpos, como de los antígenos en la sangre de los enfermos.

Anticuerpos bloqueantes. Las relaciones recíprocas que se establecen entre los antígenos protectores (defensivos) y los anticuerpos correspondientes presentan un carácter completamente distinto. Al reaccionar entre sí no se observan las reacciones inmunológicas habituales (neutralización, precipitación, fijación del complemento). Se supone, que los antígenos protectores provocan la génesis de anticuerpos incompletos o "bloqueantes", capaces de neutralizar las agresinas de los bacilos de la pústula maligna, las proteínas capsulares de los agentes etiológicos de la peste, la tularemia y de otras bacterias.

Los anticuerpos incompletos (monovalentes) o bloqueantes son fijados por los antígenos, pero no provocan su aglomeración. A diferencia de los anticuerpos corrientes (completos) aquellos resultaron ser más resistentes al calentamiento, a la presión, a las substancias químicas y atraviesan con mayor facilidad la placenta. Entre ellos se encuentran las aglutininas Rhesus[1], las reaginas de los enfermos alérgicos, los anticuerpos termolábiles que no precipitan; también se los encuentra en los enfermos de lupus eritematoso generalizado, de poliartritis infecciosa y en las colagenosis.

El máximo interés lo ofrecen las aglutininas que se forman respecto de los antígenos Rhesus de los eritrocitos de los niños, que padecen de enfermedad hemolítica, debida a la presencia en sus eritrocitos del factor Rhesus heredado del padre. Al introducirse en la sangre de la madre, el factor Rhesus provoca la formación de Rhesus-aglutininas, que más tarde, atravesando la placenta, llegan a la sangre del feto y provocan la aglutinación de sus eritrocitos. La enfermedad hemolítica es consecutiva a una incompatibilidad de las sangres del feto y de la madre, en cuanto se refiere al factor Rhesus.

El factor Rhesus puede condicionar la formación de aglutininas de dos tipos: 1) completas (bivalentes), que en medio salino y coloidal pueden provocar la reacción de aglutinación de eritrocitos, que contienen determinado antígeno y 2) incompletas (aglutininas monovalentes, que inhiben la aglutinación), que no provocan la reacción de aglutinación en medio salino.

Para demostrar la presencia de los anticuerpos incompletos se utilizan métodos especiales, entre ellos la reacción de Coombs, para revelar la existencia de aglutininas incompletas en las madres

---

[1] En los eritrocitos del mono de la especie Macacus rhesus se encontró un antígeno que se halla, también, en los eritrocitos humanos. De aquí su denominación de "factor Rhesus".

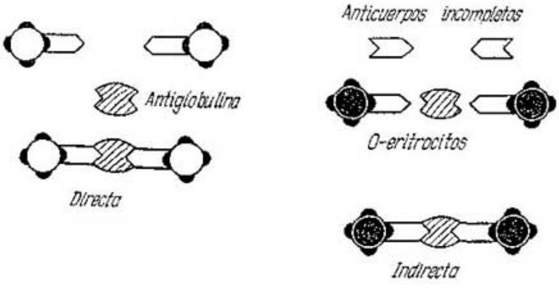


Fig. 74. Reacción de Coombs

Rhesus-negativas. Para la investigación de la fijación de las aglutininas por los eritrocitos del enfermo, se agrega suero antiglobulínico, que tiene la capacidad de provocar, en las soluciones salinas, una marcada aglutinación de los eritrocitos sensibilizados por las aglutininas incompletas. La molécula de antiglobulina fija dos moléculas de aglutininas incompletas, presentes en dos eritrocitos diferentes, gracias a lo cual tiene lugar la reacción de aglutinación (fig. 74).

Opsoninas y reacción de opsonización

Se denominan opsoninas los anticuerpos de sueros normales e inmunes, que producen modificaciones de los microorganismos y los preparan para ser fagocitados con mayor intensidad. Bajo la influencia de las opsoninas se producen modificaciones de las propiedades de la superficie de las bacterias y de otros antígenos, entre ellas la modificación de su potencial eléctrico, como consecuencia de lo cual son fagocitados más fácilmente.

I. Mechnikov y G. Bordet observaron que la actividad fagocítica de los leucocitos se manifiesta mejor en presencia de suero inmune que de suero normal, explicando este fenómeno por la presencia de substancias específicas ("estimulinas" en los sueros inmunes.

A. Wright, S. Duglas, I. Savchenko y otros demostraron la presencia, en los sueros inmunes, de substancias que estimulan a los fagocitos. Esas substancias fueron denominadas por A. Wrigth *opsoninas* (del griego, opson-alimento). Las opsoninas se inactivan por el calentamiento a 56°C, durante 30 minutos, debido a que en su composición entra el complemento.

F. Neufeld y W. Rimpau encontraron en los sueros inmunes substancias termoestables, que no contenían complemento, y las denominaron tropinas (*bacteriotropinas*).

Las opsoninas y las bacteriotropinas condicionan una sensibilización específica, que aumenta la susceptibilidad de las bacterias a la fagocitosis.

F. Neufeld, I. Savchenko y otros demostraron, que la fracción termolábil no se diferencia en nada del complemento; la función opsonizante fundamental la ejerce una fracción termostable, que tiene propiedades de anticuerpo, estimulante de la fagocitosis. El complemento incrementa la acción de las bacteriotropinas.

De esta manera, el mecanismo de la fagocitosis ofrece semejanzas con la bacteriólisis; para ambos procesos es específica la sensibilización de las bacterias por anticuerpos, que las preparan para su lisis extracelular (bacteriólisis) o intracelular (fagocitosis).

El grado de actividad de las opsoninas se ha convenido expresarlo mediante *el índice opsónico*, que representa la relación existente entre el índice fagocitario, que se obtiene con el suero inmune, y el que se obtiene con el suero normal. El índice fagocitario es el cociente que resulta de dividir la cifra de bacterias que han sido fagocitadas por 100 leucocitos, por la cifra de fagocitos presentes. El cálculo del índice opsónico se lleva a cabo aplicando una fórmula especial, que proporciona resultados más exactos. El índice opsónico debe ser superior a la unidad.

$$\text{Indice opsónico} = \frac{\text{Indice fagocitario con suero inmune}}{\text{Indice fagocitario con suero normal}} > 1$$

Para el diagnóstico de laboratorio de algunas enfermedades infecciosas (gonorrea, brucelosis y otras) se utiliza en calidad de método complementario, no el índice opsónico, sino la prueba opsonofagocitaria, que consiste en el recuento de las bacterias que se encuentran fagocitadas en 25 leucocitos neutrófilos. Los resultados de la reacción pueden ser diferentes (tabla N° 12), oscilando entre 0 y 75. En las personas sanas, el índice de actividad fagocitaria es de 0-5, estimándose como débilmente positivo cuando es de 10-24, claramente positivo cuando llega a 25-49 e intensamente positivo, cuando es de 50-75. En las clínicas de enfermedades infecciosas se emplean diferentes modificaciones de la prueba opsonofagocitaria.

Tabla 12

Esquema de los cálculos en la prueba opsonofagocitaria en casos de brucelosis

Cantidad de brucellas fagocitadas por un neutrófilo	Estimación de la fagocitosis	Cifra de leucocitos (neutrófilos)	Cálculo de los índices (en cifras)
0	0	3	3×0=0
1—20	+(1)	4	4×1=4
21—40	++(2)	6	6×2=12
41 y más	+++(3)	12	12×3=36
		25	Indice =52

De esta manera, todas las reacciones serológicas se dividen en dos grupos: simples y complejas. Entre las simples se encuentran las directas (reacción de neutralización, de precipitación y de aglutinación) y las indirectas (reacción de inhibición de la hemoaglutinación). Entre las reacciones serológicas complejas se encuentra la reacción de fijación del complemento.

En las reacciones serológicas simples, directas, intervienen dos componentes: el antígeno y el anticuerpo, mientras que en las reacciones simples indirectas son necesarios tres ingredientes. Por ejemplo, en la reacción de inhibición de la hemoaglutinación participan el antígeno, el anticuerpo y los eritrocitos, en cuya superficie se adsorbe el antígeno.

Las reacciones complejas comprenden dos sistemas: antígeno, anticuerpo y complemento (primer sistema) y el suero hemolítico y los eritrocitos de carnero (segundo sistema).

Las reacciones serológicas entre los virus y los anticuerpos correspondientes se exponen en la parte especial de la Microbiología.

Además de las reacciones indicadas, en muchos casos se emplea la llamada *reacción de inmovilización* en los casos de enfermedades, provocadas por los treponemas patógenos. La acción inmovilizante de los anticuerpos consiste en la detención de los movimientos de los treponemas, así como de otros microorganismos, incluso de los protozoos patógenos. La *reacción de inmunoadhesión* provoca la conglomeración (por adherencia) no sólo de los microorganismos entre sí, sino también con los leucocitos, eritrocitos, trombocitos y otros microorganismos. La reacción de *neutralización de los virus con ayuda de los anticuerpos antivirus* se emplea para determinar la presencia de anticuerpos específicos contra los virus en la sangre de los enfermos o de los animales. La *reacción con anticuerpos fluorescentes* viene siendo ampliamente utilizada en estos últimos años para el diagnóstico de enfermedades infecciosas, como uno de los medios más efectivos, consistente en el empleo de anticuerpos (gammaglobulinas inmunes) combinados con substancias colorantes fluorescentes de isocianato de fluoresceína. Al iluminarse el campo del microscopio con radiaciones ultravioletas, los anticuerpos marcados producen una intensa iluminación amarilla. Existen métodos directos e indirectos de diagnóstico serológico luminiscente. En el método directo, la reacción se provoca entre el antígeno y el anticuerpo específico, previamente tratado con colorantes fluorescentes. En el método indirecto se combina, al comienzo, el antígeno con un anticuerpo ordinario y después se trata este complejo de antígeno-anticuerpo con la antigammaglobulina fluorescente (anticuerpos contra determinada especie de gammaglobulina), provocándose la iluminación como resultado de la combinación del complejo antígeno-anticuerpo con la antigammaglobulina fluorescente.

Alergia

C. Pirquet dio la denominación de *alergia* (del griego allosotro y ergon-acción) a la reactividad del organismo modificada bajo la influencia de microbios patógenos, toxinas, medicamentos y otras substancias.

La alergia es una reactividad modificada del organismo, que se manifiesta por una alteración del curso normal de las reacciones locales y generales, debida, lo más frecuentemente, a la penetración repetida en el organismo de substancias que se denominan alergenos. Estas reacciones pueden estar incrementadas en relación con la reacción normal; es decir, estar intensificadas o aceleradas *-hiperergia-* o estar disminuidas; es decir, debilitadas o retardadas *-hipergia-* o haber desaparecido por completo *-anergia-*, como en el caso de la inmunidad absoluta.

Las reacciones alérgicas se subdividen en dos grupos: reacciones inmediatas y reacciones de tipo retardado.

Reacciones alérgicas inmediatas

La alergia se manifiesta bajo diferentes formas de variación de la reactividad del organismo. Una de estas formas es la **anafilaxia** (del griego ana-contra y filaxis-protección), que consiste en un estado de susceptibilidad incrementada del organismo, provocada por la administración repetida de proteínas extrañas (sueros) y otras substancias, entre ellas los antibióticas.

En 1839, F. Magendie observó el aumento de la sensibilidad de los conejos, que sucumbían a la tercera inyección de albumina de huevo, que era totalmente inocua cuando se inyectaba por primera vez. Fenómenos semejantes fueron descritos en 1894 por S. Flexner: en sus experimentos, los animales sucumbían bajo la influencia de la inyección repetida de suero canino. En 1888, C. Richet y J. Hericourt observaron que, al practicar inyecciones repetidas de suero de anguila a los perros, estos animales no sólo no adquirían una resistencia al citado suero, sino que, por el contrario, se hacían extraordinariamente susceptibles y sucumbían.

En 1902, C. Richet y P. Portier demostraron que los perros adquirían una elevada sensibilidad a las inyecciones repetidas (la segunda inyección se practicaba 11-12 día después de haberse realizado la primera) de extractos de tentáculos de actinias. A este estado de elevada sensibilidad a la inyección repetida de proteína Richet lo denominó anafilaxis.

En 1902, T. Smith provocó fácilmente el shock anafiláctico en los co- ayos, mediante la inyección de suero equino.

Ulteriores investigaciones acerca del mecanismo de la reactividad alte- ada del organismo fueron llevadas a cabo por G. Sajarov, A. Bezredka, M. losenau y otros.

La primera dosis de antígeno (proteína), que provoca el au- nento de la sensibilidad se denomina *sensibilizante*; la segunda losis, cuya inyección provoca el desarrollo del *shock anafiláctico*, ecibió el nombre de *desencadenante*. La dosis sensibilizante se ad- ministra a los animales subcutánea, intraperitoneal, intravenosa o ntracardialmente, mientras que la dosis desencadenante se inyec- a intravenosa o intracardialmente y en dosis superior a la sensibilizante.

El estado de elevada sensibilidad aparece en los animales, no inmediatamente, sino después de haber transcurrido un determinado período (de incubación), que dura de 8 a 21 días.

El cuadro clínico del shock anafiláctico es diferente en las diversas especies de animales. En su forma más demostrativa el shock anafilactico se provoca en los cobayos. Si se sensibilizan previamente estos animales, mediante la inyección subcutánea de 0,01 ml de suero equino y, después, transcurridos de 8 a 21 días, se inyecta intracardialmente 0,1 a 0,5 ml del mismo suero se produce rápidamente el cuadro del shock anafiláctico. Pasados 1 a 2 minutos después de la segunda inyección, el cobayo se muestra intranquilo, erizándosele los pelos; el animal se restriega el hocico con las patas delanteras, presenta eliminación involuntaria de heces y de orina, estornuda, muestra una intensa disnea y convulsiones clónicas y tónicas, haciéndosele cada vez más difícil la respiración. Pasados 5 a 10 minutos, se produce la muerte del animal por asfixia, al mismo tiempo que le desciende la temperatura, le disminuye la concentración de complemento en la sangre y la coagulabilidad sanguínea. En la autopsia se encuentra enfisema pulmonar, consecutivo al espasmo de los músculos bronquiales, incoagulabilidad de la sangre, hiperemia y hemorragias en las mucosas gástrica, intestinal y en otros órganos.

En el perro la anafilaxia se acompaña de espasmo de las venas hepáticas, lo que provoca fenómenos de estasis sanguínea en el hígado y un aporte insuficiente de sangre al corazón. El animal sucumbe con manifestaciones de colapso. En los conejos la anafilaxia se caracteriza por espasmo de las arterias terminales de la circulación menor y un bloqueo de la circulación pulmonar, con descenso de la tensión arterial en el círculo mayor, enlentecimiento de la actividad cardíaca y pronunciada dilatación de la aurícula derecha. La muerte sobreviente por parálisis respiratoria y descenso de la tensión arterial.

En el hombre se observan tres tipos de anafilaxia. No obstante, se encuentra con preferencia el tipo que se asemeja a la anafilaxia del cobayo. El espasmo de la musculatura lisa constituye un componente esencial en el mecanismo de la aparición de la anafilaxia.

El shock anafiláctico se produce en las personas a consecuencia de las inyecciones repetidas de sueros inmunes, durante el tratamiento de los enfermos que padecen diversas enfermedades infecciosas (difteria, tétanos, pústula maligna, gangrena gaseosa anaerobia), así como también antibióticos (penicilina y otros) y se caracteriza por diferentes síntomas: disnea, taquicardia, enfriamiento de las extremidades, elevación de la temperatura, convulsiones, edemas, dolores articulares, erupciones cutáneas, trastornos del sistema nervioso central, del simpático y del parasimpático y otros síntomas. En algunos casos el shock anafiláctico se termina con la muerte de los enfermos.

En el mecanismo de la anafilaxia juega cierto papel la reacción del antígeno con el anticuerpo en los tejidos. La unión del antígeno con el anticuerpo, que se encuentra fijado en las células, provoca la irritación de éstas y la aparición de un proceso patológico en los tejidos, como resultado del cual se origina la contracción de la musculatura lisa.

Los procesos alérgicos, en general, y la anafilaxia, en particular, se acompañan de perturbaciones de la respiración tisular y representa un proceso extremadamente complejo, que se desarrolla en el organismo sensibilizado. Los fenómenos de alergia y anafilaxia son propios de los organismos relativamente muy desarrollados, que poseen la propiedad de la reactividad; estos fenómenos fueron precedidos filogenéticamente de formas simples de parasitismo, de infecciones sépticas y tóxicas.

Manifestación local de la anafilaxia. Las inyecciones subcutáneas repetidas de suero equino, practicadas a los conejos con 6 días de intervalo entre ellas, provocan, después de la 5-7ª inyección, infiltraciones y necrosis de la piel (fenómeno de Arthus). La anafilaxia local se desarrolla también por la inyección de otros antígenos (bacterias, toxinas, antibióticos, etc.).

La anafilaxia puede provocarse en los animales sensibilizados en algunos órganos aislados (reacción de Dale-Schultz), que contengan músculos lisos (útero, segmentos de intestino y otros).

Anafilaxia pasiva. En los cobayos normales puede provocarse un estado de hipersensibilidad de manera pasiva, es decir, mediante la inyección de suero inmune de animales sensibilizados. El estado de sensibilización no aparece inmediatamente en los citados animales, sino pasadas unas 24 horas después de la inyección subcutánea, a las 12 horas, si la inyección fue intraperitoneal, o a las 4 horas, si la inyección fue practicada intravenosamente. El incremento de la sensibilidad perdura en los cobayos de 3 a 4 semanas hasta 2 meses.

Desensibilización (antianafilaxia). Si la inyección de la dosis desencadenante no provocó un shock anafiláctico, el animal pierde la hipersensibilidad al antígeno correspondiente, es decir, queda desensibilizado durante 2 a 3 semanas; pasado ese tiempo, el animal vuelve a recobrar la hipersensibilidad, en ocasiones, incluso en un grado mayor. La desensibilización también tiene lugar después de haberse producido el shock anafiláctico. A. Bezredka recomendó un método específico, sencillo y muy eficaz para la desensibilización, mediante la inyección de dosis fraccionadas del antígeno (suero).

Este método tiene una amplia aplicación en la clínica médica. En la actualidad, con el fin de prevenir el shock anafiláctico, se inyecta, al comienzo, 0,1 ml de suero, después, pasados 30 minutos, 0,2 ml y más tarde, pasadas de 1 a $1^1/_2$ hora, se inyecta la dosis completa. Si el enfermo se halla sometido a tratamiento seroterápico, el suero se le inyecta 3 ó 4 veces, a la dosis de 0,5 ml, con intervalos de 30 a 40 minutos y, más tarde, la dosis terapéutica completa.

El shock anafiláctico puede evitarse empleando medios no específicos: la inyección de la dosis desencadenante bajo narcosis etérea, así como también por la acción del hidrato de cloral o del alcohol. También poseen propiedades desensibilizantes el dimedrol (benadril), la diprasina (pipolfena), la atropina, el cloroformo, el uretano, la novocaína, las sales biliares, la saponina, la hirudina, el hiposulfito sódico, las sales de calcio y otras substancias.

La anafilaxia, lo mismo que las reacciones inmunológicas, se caracteriza por su especificidad. Para su génesis es indispensable que haya tenido lugar la sensibilización previa con un alergeno determinado. Las substancias que provocan la sensibilización poseen propiedades de antígenos completos. El shock anafiláctico, por su parte, puede provocarse por antígenos incompletos (los haptenos correspondientes).

Mecanismo de la anafilaxia. Muchos autores consideran la anafilaxia como la consecuencia de la reacción del antígeno con su anticuerpo, reacción que se acompaña de la formación de substancias tóxicas. Según E. Friedberger, la sensibilización previa del organismo condiciona la formación de anticuerpos (anafilactina) y la inyección subsiguiente del antígeno (anafilactógeno) provoca la formación de un complejo (anafilactina + anafilactógeno). Bajo la influencia del complemento, este complejo se modifica, dando lugar a la formación de una substancia tóxica: la anafilatoxina. No obstante, esta explicación no puede aclarar completamente la esencia del complejo mecanismo de la anafilaxia.

J. Bordet suponía que el shock anafiláctico se produce como resultado de la formación de "serotoxina". Este autor demostró que, si se trata el suero con una suspensión de agar, el primero se hace ligeramente opalescente y provoca un cuadro de shock semejante al anfiláctico.

Muchos investigadores observaron que, durante el shock anafiláctico, en la sangre de los animales tienen lugar alteraciones del estado coloidal de las proteínas del suero, formándose partículas poco dispersas de proteínas, que provocan embolias o condicionan la irritación de las terminaciones nerviosas en la capa íntima de los vasos.

Investigaciones ulteriores han demostrado, que el shock anafiláctico puede ser provocado por la acción de la histamina, que produce en los cobayos el espasmo de los bronquios, en los perros la disminución de la tensión sanguínea, etc. La histamina es un producto de la descarboxilación del aminoácido histidina, cuya importancia en el recambio nutritivo no está aún aclarada. La histamina juega un papel muy importante en todos los estados alérgicos.

Sobre el sistema vascular también ejercen influencia la serotonina (5-hidroxitriptamina), que es un derivado del triptófano, y la heparina (polisacárido), que tiene una acción anticoagulante sobre la sangre.

Enfermedad del suero. La enfermedad del suero aparece trans currido de 8 a 12 días después de haberse practicado la primera inyección de dosis grandes habituales de suero (de 10 ml y más). El método de Bezredka no evita la enfermedad del suero. En muchos casos, la enfermedad del suero se presenta, en las personas sensibilizadas, con bastante rapidez después de la inyección del suero, recordando entonces al shock anafiláctico. La enfermedad del suero se caracteriza por la aparición de exantema, semejante a la urticaria, y se acompaña de intenso prurito, elevación de la temperatura, edemas, dolores articulares, hinchazón de los ganglios linfáticos, perturbaciones de la actividad cardiovascular, modificaciones sanguíneas (leucocitos, al comienzo, y, después, leucopenia y linfocitosis relativa). Pasados algunos días, la enfermedad termina por curación.

En el mecanismo de la enfermedad del suero, lo mismo que en el shock anafiláctico, tiene una importancia fundamental la reacción del antígeno con el anticuerpo.

La enfermedad del suero se evita mediante el empleo de sueros conservados o calentados previamente hasta 56°C, durante $^1/_2$ a 1 hora, así como también utilizando sueros purificados, libres de fracciones proteínicas innecesarias.

El tratamiento de la enfermedad del suero se realiza con dimedrol, diprasina y otros preparados antihistamínicos.

Reacciones alérgicas de tipo retardado

Aparte de los sueros que producen anafilaxia y la enfermedad sérica, pueden actuar como alergenos las substancias más diversas. Esas substancias se clasifican en: *domésticas* (polvo, edredones de pulmón, almohadas, epidermis de la piel, caspa de los perros, gatos, caballos, etc.); *profesionales* (polvo de las bibliotecas, polvo de la lana, algodón, pelusas, algunos colorantes, jabón, barnices, madera, substancias explosivas, sintéticas y otras); *vegetales* (polen de las plantas durante el período de la floración del aliso, el nogal, el olmo, el álamo, el abedul, las hierbas de los prados, las plantas de jardín y domésticas, como el fleo y arega, los tulipanes, las prímulas, las dalias, las rosas y otras); *alimenticias* (carne, pescado, huevos, miel, fresas, cangrejos, frutos cítricos, café, chocolate, etc.); *medicamentosas*, *infecciosas* y otras.

El estado de alergia se provoca en muchos casos por la acción del recalentamiento, del enfriamiento y de los fuertes vientos. Así, por ejemplo, bajo la influencia de una intensa insolación puede aparecer urticaria, mientras que el enfriamiento, durante el invierno, conduce a ataques de asma, de coriza y otras manifestaciones más graves de reacciones alérgicas.

Entre las reacciones de hipersensibilidad a las substancias químicas, se incluyen las dermatitis de las manos de los panaderos, producidas por las levaduras, que se emplean para la fermentación de la harina; las erupciones cutáneas en las mujeres, por la acción de los compuestos que emplean para la ondulación permanente del pelo.

En estos últimos años se presta mucha atención a las enfermedades provocadas por procesos de autoinmunidad, entre las que se cuentan la agammaglobulinemia y la enfermedad de Hashimoto, que consiste en un aumento de tamaño persistente de la glándula tiroides, con manifestaciones de hipotiroidismo. En esta enfermedad de Hashimoto, el tejido de la glándula tiroides está relleno de linfocitos y células plasmáticas, que no se encuentran nunca en estado normal. En el lugar de la lesión, por parte del tiroides, se liberan antígenos específicos, mientras que en el interior de la glándula penetran leucocitos y otras células mesenquimatosas. En la artritis reumatoide, el factor reumatoide (molécula compleja de globulina) reacciona con la gammaglobulina alterada del individuo; bajo la influencia de las contusiones, de esfuerzos desmesurados, del frío, del calor y de otros factores, se forman antígenos, que condicionan su reacción con las células de las articulaciones. Entre las enfermedades debidas a un proceso de autoinmunización hay que incluir, por lo visto, al reumatismo agudo, la anemia hemolítica adquirida, en la que aparecen en la sangre anticuerpos incompletos, capaces de bloquear los eritrocitos, no sólo de los enfermos, sino también los de las personas normales. En la patogénesis de esta enfermedad, el papel fundamental lo desempeña la unión de los anticuerpos con los eritrocitos. La causa del lupus eritematoso generalizado, que se origina a consecuencia de la formación de anticuerpos contra el ADN del núcleo, consiste, también en un proceso de autoinmunización. La síntesis de anticuerpos es posible no sólo contra el ADN, sino también contra cualquier otro componente del organismo, al perturbarse la homeostasis.

Entre las reacciones inmunopatológicas se incluyen, asimismo, las que se producen en los casos de trasplantaciones de tejidos, en las que, en calidad de antígenos, intervienen substancias homólogas, pero transformadas, que provocan reacciones celulares, que se terminan por la necrosis del tejido u órgano trasplantado.

Los mecanismos de la alergia pueden también considerarse desde las posiciones de la genética inmunológica. Bajo la influencia de los alergenos se produce una modificación del aparato genético de las células linfoides, que, en lugar de producir globulinas y gammaglobulinas normales, producen proteínas modificadas, anticuerpos.

La patogénesis de la alergia está constituida por toda una serie de perturbaciones del organismo: disminución del grado de dispersión del medio humoral y la obturación de los capilares, la irritación de las terminaciones nerviosas y de las células de la musculatura lisa. Bajo la influencia del complejo antígeno-anticuerpo fijado en la superficie de las células, se produce una modificación pronunciada de los procesos metabólicos y la perturbación de la actividad fisiológica de aquéllas. Como resultado del bloqueo celular provocado por el complejo antígeno-anticuerpo, las células no reciben las substancias que les son indispensables, debido a lo cual eliminan en exceso acetilcolina (las células nerviosas), serotonina (las células sanguíneas), heparina (las células hepáticas), histamina (el tejido conectivo), etc. En concentraciones reducidas, estas substancias son indispensables para la actividad fisiológica normal del organismo, pero cuando existen en exceso, provocan la dilatación de los capilares, incrementan la permeabilidad de las paredes de los vasos sanguíneos y, por consiguiente, condicionan la intensificación de la reacción alérgica.

El lugar principal en que se manifiesta la reacción alérgico-anafiláctica es la membrana de los capilares y la musculatura lisa. La reacción primaria se traduce por una estasis arterial, consecutiva a la contracción de las pequeñas arterias. En el asma se observan síntomas de perturbación del recambio hídrico y de las funciones de la corteza cerebral; en los casos de eczema se desarrolla un proceso primario, neurovascular, en la piel, que reacciona alérgicamente.

La aparición de la alergia va precedida de un determinado período de tiempo, que se caracteriza por la acumulación de anticuerpos en suficiente concentración, cuya reacción con los alergenos se acompaña de la formación de agregados de peso molecular elevado, compuestos de anticuerpos y alergenos. Los anticuerpos, que se forman en respuesta a la penetración de alergenos en las células del macroorganismo, pueden penetrar en la sangre y en la linfa o fijarse en la superficie de las cubiertas celulares.

Según el lugar en que se forman y localizan los complejos anticuerpo-alergeno, se desarrolla una forma determinada de reacción alérgica. Si la reacción con el alergeno tuvo lugar en la piel, aparece urticaria; cuando la combinación del alergeno con el anticuerpo tuvo lugar en las vías respiratorias superiores, se produce la coriza alérgica; la formación del complejo anticuerpo-alergeno en la mucosa ocular se acompaña de una conjuntivitis; si la localización del complejo antígeno-alergeno ocurre en la mucosa bronquial, la reacción alérgica se manifiesta en forma de asma y, la llegada a la sangre de una cierta cantidad del complejo anticuerpo-alergeno, origina el shock anafiláctico.

En la génosis de la enfermedad alérgica tiene gran importancia el estado del organismo o la constitución alérgica: grado de excitabilidad del sistema nervioso vegetativo, permeabilidad de los capilares, peculiaridades del recambio nutritivo. En la etiología de la alergia tampoco se puede eliminar el papel de la herencia. Si los progenitores están afectados de reacciones alérgicas, transmiten a sus hijos la predisposición a la génesis, no de una determinada forma de alergia cualquiera, sino de la alergia en general. Esa predisposicion a las enfermedades alérgicas se transmite con la sangre de los donantes, que padecen de una afección alérgica.

Según G. Selye, diferentes géneros de enfermedades de naturaleza alérgica, con incremento de la reactividad inflamatoria (reumatismo, fiebre del heno, asma bronquial, enfermedades alérgicas de la piel y otras) se considerarían como "enfermedades de adaptación", que se generan como resultado de un exceso o de una insuficiente manifestación de la reacción de adaptación y que, posiblemente, están relacionadas con una excesiva producción de hormonas inflamatorias del tipo de la desoxicorticosterona o de la aldosterona por las cortezas suprarrenales.

La frecuencia con que se presenta la alergia depende de la edad de las personas, en general, y de la intensidad de la síntesis de proteínas, en particular, así como, en parte, de la producción de anticuerpos. En los recién nacidos y en los niños de pecho, se observan, con relativa rareza, los fenómenos alérgicos, que además, presentan un curso menos intenso, a consecuencia del débil desarrollo del sistema nervioso y de otros sistemas; a la edad de año y medio y hasta el período de la pubertad, la alergia se observa con más frecuencia y tiene un curso grave; en los adultos, la tendencia a las enfermedades alérgicas disminuye y, a edades avanzadas, la propensión a la alergia se hace insignificante.

Alergia infecciosa. En muchas enfermedades infecciosas aparece una hipersensibilidad a la penetración repetida del agente etiológico o de los productos de su actividad vital. Tal estado de incremento de la reactividad del organismo se denomina de alergia infecciosa y las substancias que la producen reciben el nombre de alergenos.

La alergia infecciosa se produce en la tuberculosis, la lepra, el muermo, la brucelosis, la tularemia, la actinomicosis, la sífilis, las dermatomicosis, la toxoplasmosis y otras. Esta alergia infecciosa puede conservarse durante largo tiempo (años), incluso después de la completa curación. Dada la especificidad de las reacciones alérgicas, se las utiliza, a menudo, para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas. Con estos fines, se utilizan los correspondientes alergenos, que se aplican intracutánea o percutáneamente.

En el lugar de la aplicación del alergeno, en los enfermos, por ejemplo, de tularemia o de brucelosis, se produce a las 12-48 horas un enrojecimiento, hinchazón y dolorabilidad. El lado negativo del valor diagnóstico de las pruebas alérgicas consiste en que éstas pueden dar resultados positivos en personas que han sido vacunadas contra las enfermedades correspondientes o que han sufrido la enfermedad muchos años atrás.

Las más típicas son las reacciones alérgicas de tipo retardado, que se observan en las enfermedades infecciosas crónicas y que se acompañan de la proliferación de tejido granuloso y de la formación de focos inflamatorios. En las reacciones de tipo retardado los anticuerpos (reaginas) están íntimamente combinados a las células, lo que dificulta su desensibilización.

En muchos casos se observa la necrosis de los tejidos. En los casos de tuberculosis se forman cavernas. En los enfermos de sífilis se desarrollan alteraciones destructivas de los sistemas óseo, vascular y nervioso. Las enfermedades estreptocócicas dan lugar a lesiones reumáticas del corazón. En muchas enfermedades graves (brucelosis, muermo, actinomicosis, lesiones provocadas por hongos) el factor alérgico condiciona, en un grado importante, la agravación del curso de la infección.

Enfermedad medicamentosa. Los efectos nocivos provocados por los medicamentos se denominan enfermedad medicamentosa o iatrogénica. Esta enfermedad se conoce desde hace mucho tiempo y se debe a la administración de diversos preparados (yodo, arsénico, sulfamidas, antibióticos, etc.). La enfermedad medicamentosa, por el mecanismo de la génesis de los procesos patológicos que se originan, se divide en procesos tóxicos, que se producen a consecuencia de la acción de determinados grupos químicos del preparado sobre el organismo; en reacciones alérgicas, que se deben al incremento de la sensibilidad del organismo para con respecto a determinadas substancias y los estados de disbacteriosis.

Paraalergia o fenómenos heteroalérgicos. Junto a las manifestaciones estrictamente específicas de la alergia, que se originan a consecuencia de la introducción repetida de uno u otro alergeno, se observan reacciones no específicas que se producen en el organismo sensibilizado, después de la acción de substancias de otra naturaleza. Tales reacciones se consideran como debidas a un estado de paraalergia o como un fenómeno heteroalérgico. Fenómenos de alergia no específica pueden presentarse bajo la influencia de la temperatura, de los traumatismos, de la energía radiante, de las substancias químicas, etc. El desarrollo de la alergia no específica explica, en cierto grado, la causa de brotes de tuberculosis y de otras enfermedades que se acompañan de alergia, bajo la influencia de diversos factores que no tienen relación con los alergenos. En muchas enfermedades tiene una importancia extraordinaria la sensibilización local de las puertas de entrada de la infección, provocada por el agente infeccioso.

Entre las reacciones heteroalérgicas se encuentran los fenómenos de Sanarelli y Shwartzman.

Fenómeno de Sanarelli. Cuando se inyecta intravenosamente a un conejo una dosis subletal de vibriones coléricos y, pasadas 24 horas, por la misma vía, se inyecta filtrado de un cultivo de E. coli o de Proteus, el conejo sucumbe al cabo de algunas horas, presentando manifestacones muy pronunciadas de cólera agudo, con desprendimiento de la mucosa intestinal. Investigaciones ulteriores demostraron, que los conejos, sensibilizados por los vibriones coléricos, también sucumbían cuando se les inyectaba filtrados de cultivos en caldo de bacterias paratíficas, estafilococos, estreptococos y otras bacterias. Ha resultado que la sensibilización previa puede lograrse también, no sólo con los vibriones coléricos sino, asimismo, con otros antígenos.

Fenómeno de Shwartzman. Si se practica a un conejo una inyección intracutánea de filtrado de un cultivo de bacterias del tifus abdominal y, pasadas unas horas, se le hace una inyección intravenosa con el mismo filtrado o con filtrado de cultivo de otras bacterias, en el lugar en que se practicó la inyección intracutánea se forma un infiltrado hemorrágico. El fenómeno de Shwartzman, lo mismo que el de Sanarelli, no es rigurosamente específico y puede provocarse con diferentes antígenos.

Acerca de la relación entre la alergia y la inmunidad. En el transcurso de muchos años en la literatura predominó el punto de vista clásico, expuesto en los trabajos de R. Koch, C. Pirquet y otros, según el cual la inmunidad y la alergia en la tuberculosis se consideraban como dos estados condicionados mutuamente. Ulteriormente, las opiniones se dividieron en tres direcciones: la primera o clásica, según la cual la inmunidad y la alergia eran semejantes; la segunda sostenía que la inmunidad había de considerarse como contrapuesta a la alergia, aunque a esta última se le atribuía un papel complementario, defensivo, en el proceso infeccioso; finalmente, la tercera admitía que la alergia era un estado que debería considerarse, en realidad, más perjudicial que beneficioso para el organismo.

Experimentalmente se ha demostrado la posibilidad de distinguir la alergia de la inmunidad en la tuberculosis, al comprobarse que la desensibilización de los animales y la supresión consiguiente de la alergia no se refleja negativamente sobre su estado de inmunidad activa. Por lo tanto, la inmunidad se puede producir sin que se desarrolle simultáneamente un estado alérgico.

Una atención especial merecen los trabajos que demuestran, que en el organismo de los animales que se encuentran en estado de inmunidad antiinfecciosa, la difusión de las micobacterias tuberculosas se halla inhibida, independientemente de que en los animales, sometidos al experimento, aparezca un estado alérgico o de que se elimine ese estado por medio de la desensibilización.

La formación y manifestación de los mecanismos de las barreras fijadoras (según V. Berman) se llevan a cabo independientemente de la presencia o ausencia del estado alérgico. Se ha conseguido así separar dos fenómenos, que antes se consideraban como inseparables, demostrándose, al mismo tiempo, que la manifestación de la inmunidad antimicrobiana en la tuberculosis no se afecta, si se eliminan las manifestaciones visibles de la alergia. Las mismas circunstancias se han demostrado en casos de brucelosis.

Según la opinión de L. Zilber, el incremento de la sensibilidad no debe contraponerse a la inmunidad, ya que representa un caso especial de los procesos inmunológicos, que se desarrollan en el organismo, a causa de la infección y la inmunidad.

De esta manera, unos autores consideran la inmunidad y la alergia como dos fenómenos únicos e inseparables, mientras que otros estiman que se trata de dos reacciones diferentes por la significación que tienen para el organismo, con la particularidad de que la inmunidad se considera útil y la alergia, nociva.

* *
*

Teniendo en cuenta la gran importancia que tienen las enfermedades alérgicas, surgió la necesidad de elaborar, de acuerdo con los datos científicos contemporáneos, tales cuestiones como la distribución geográfica de los alergenos y el diagnóstico, tratamiento y profilaxis de los procesos patológicos, que aquéllos provocan.

Entre los muchos remedios propuestos para el tratamiento de los enfermos de alergia tienen importancia los siguientes: cese del contacto con el alergeno (productos alimenticios, medicamentos u otros alergenos domésticos o profesionales); en ocasiones, guiándose por la distribución geográfica de la alergia, puede ser conveniente recomendar al enfermo el cambio del lugar de residencia. Se obtienen bastante buenos resultados con el empleo de preparados hormonales (ACTH y otros), que deprimen el proceso de la formación de anticuerpos. Con el fin de reducir la sensibilidad del organismo y disminuir su susceptibilidad al alergeno, se inyectan subcutáneamente al enfermo los alergenos para los cuales presenta sensiblidad. De esta manera, se producen anticuerpos bloqueantes (*incompletos*, monovalentes) que fijan los alergenos y evitan así la aparición de anticuerpos bivalentes, capaces de reaccionar con aquéllos y provocar la formación de complejos anticuerpoalergeno. El método de desensibilización se considera efectivo en los casos de alergia condicionada por alergenos domésticos, profesionales y vegetales, pero, es más raro que ejerza un efecto terapéutico, cuando se trata de alergia alimenticia o medicamentosa. En las enfermedades que se acompañan de producción de grandes cantidades de histamina y de otras substancias por las células, es útil prescribir el empleo de preparados antihistamínicos: dimedrol, pipolfena, suprastina.

Inmunoprofilaxis e inmunoterapia específicas de las enfermedades infecciosas

VACUNACION PROFILACTICA

En el complejo general de las medidas antiepidémicas se concede una gran importancia a la profilaxis y al tratamiento específicos de las enfermedades infecciosas. *La vacuna* (de la palabra latina vacca) recibió esa denominación por el preparado antivariólico que se obtiene del virus de la viruela de las vacas. Se da el nombre de vacunas a todos los preparados constituidos por agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas, debilitados o muertos, o por los productos de su actividad vital. El método de aplicación de esas vacunas se denomina vacunación o inmunización.

Las vacunas se aplican percutánea, subcutánea o intracutáneamente, por vía bucal y en las mucosas de las fosas nasales o de la faringe. Pasado cierto período de tiempo (desde algunos días a varias semanas), las vacunas producen una inmunidad activa. Las vacunas deben responder a muy severas exigencias. Deben ser inocuas y altamente inmunizantes (capaces de provocar una inmunidad estable y duradera).

Las vacunas se preparan en fábricas de productos biológicos especiales, en institutos de producción de vacunas y sueros o en laboratorios especiales de institutos de investigación. Los preparados que se fabrican son sometidos a un control local y estatal, llevado a cabo por laboratorios especiales de control de preparados biológicos médicos.

La vacunación se efectúa de acuerdo con la situación epidémica y las contraindicaciones médicas. Entre esas contraindicaciones se encuentran las enfermedades febriles agudas, estados de convalecencia de infecciones recientes, las infecciones crónicas (tuberculosis, paludismo), las lesiones cardíacas valvulares, las afecciones graves de los órganos internos, el embarazo en su segunda mitad, el primer período de lactancia, los estados alérgicos (asma bronquial, hipersensibilidad a cualquier producto alimenticio) y otras.

Las vacunas se conservan en lugar oscuro y seco, donde se mantiene una temperatura constante (de + 2 a + 10°C). Los plazos de validez de la vacuna se indican en las etiquetas; su método de empleo, en instrucciones especiales que se incluyen en las cajas en las que van envasadas las ampollas o los frascos.

La eficacia de las vacunaciones depende de la naturaleza y la calidad de la vacuna, de la corrección con que se aplica, de la exactitud con que se observa su dosificación, de los intervalos entre las inyecciones y, también, del estado en que se encuentran las personas a quienes se vacuna.

La duración de la inmunidad postvaccinal varía desde algunos años (vacuna antivariólica, antitularémica) hasta algunos meses (vacuna contra el tifus abdominal, los paratifus y el cólera).

Las vacunas que se preparan en la actualidad se clasifican en 5 grupos: 1) vacunas de agentes vivos, con virulencia atenuada; 2) vacunas de cultivos muertos de microorganismos patógenos (bacterias, rickettsias y virus); 3) vacunas de productos de la desintegración química de algunas bacterias (vacunas químicas); 4) anatoxinas, obtenidas de exotoxinas mediante su tratamiento con formalina a la temperatura de 38-40°C y, 5) vacunas asociadas.

Entre *las vacunas vivas* se encuentran las vacunas contra la viruela, la pústula maligna, la rabia, la tuberculosis, la peste bubónica, la brucelosis, la tularemia, la fiebre amarilla, la gripe, la fiebre de los mosquitos, el tifus exantemático, la poliomielitis, la parotitis, el sarampión y otras. Los métodos de preparación de algunas vacunas se exponen en la sección "Genética de los microorganismos" y en los capítulos correspondientes de la "Microbiología especial".

Con el objeto de incrementar la duración de validez de las vacunas, sin pérdida de sus propiedades inmunogénicas, en la actualidad se preparan muchas vacunas en forma desecada. La desecación se verifica al vacío a baja temperatura. Las vacunas vivas son las más eficaces y completas, dando muchas de ellas una inmunidad duradera y muy pronunciada. La inmunización con vacunas vivas es más eficaz, porque el organismo recibe suficiente cantidad de antígeno, gracias a la multiplicación de la cepa vaccinal.

Entre *las vacunas preparadas con microbios muertos* por calentamiento, por el tratamiento con alcohol, con formalina o mertiolato, se encuentran las vacunas contra el tifus abdominal, los paratifus, el cólera, la disentería, la tos ferina, el tifus exantemático, la fiebre Q, la encefalitis de garrapatas y japonesa, la poliomielitis, las leptospirosis, etc.

Para la preparación de esas vacunas se seleccionan cepas especiales que poseen cualidades inmunogénicas suficientemente elevadas.

Las vacunas químicas son preparados que constan, no de las células bacterianas completas, sino de complejos químicos obtenidos mediante el tratamiento de las suspensiones bacterianas por procedimientos especiales.

En la actualidad se expenden y utilizan vacunas polivalentes contra las infecciones intestinales y el tétanos, que contienen antígenos del tifus abdominal, de los paratifus, de las bacterias disentéricas de Flexner y de Sonne, los antígenos coléricos y anatoxina tetánica concentrada y purificada. Los antígenos bacterianos y la anatoxina tetánica se encuentran adsorbidos en hidróxido de aluminio.

En la práctica se ha introducido el empleo de la vacuna química asociada (compuesta), adsorbida, contra las enfermedades intestinales y el tétanos, que contiene los antígenos O y Vi del tifus abdominal, del paratifus B, los disentéricos Flexner y Sonne y la anatoxina tetánica purificada, concentrada y adsorbida.

Las anatoxinas se preparan a partir de las exotoxinas de los gérmenes correspondientes. Se emplean en gran escala las anatoxinas diftérica y tetánica. En estos últimos años se ha obtenido también una anatoxina contra la gangrena gaseosa. Las anatoxinas se expenden en forma purificada, libres de substancias extrañas y adsorbidas en hidróxido de aluminio o en fosfato alumínico. Las anatoxinas provocan la formación de antitoxinas y generan, por consiguiente, una inmunidad antitóxica.

No se halla excluida la posibilidad de que también puedan utilizarse las toxinas en calidad de preparados profilácticos. En la actualidad se está ensayando una toxina purificada, adsorbida, destinada a la inmunización de los niños contra la escarlatina.

Aparte de los preparados mencionados, se utilizan asimismo en la profilaxis específica de las enfermedades infecciosas.*vacunas asociadas* contra la tos ferina, la difteria y el tétanos, contra la difteria y el tétanos (anatoxina tetánica), contra la tos ferina y la difteria, contra la difteria, la tos ferina y la escarlatina; una tetravacuna que consta de bacterias tifoabdominales, paratifus B y las bacterias disentéricas de Flexner y Sonne. Las tetravacunas se emplean frecuentemente con la anatoxina tetánica. Las pentavacunas contienen bacterias tifoabdominales, paratíficas A y B, bacterias disentéricas de Flexner y de Sonne y se inyectan con anatoxina tetánica. Para incrementar la actividad de las vacunas, se emplean con buen resultado substancias no específicas (alumbre, cloruro cálcico, grasas animales (lanolina), grasas minerales y vegetales y otras),que desempeñan el papel de adyuvantes. Se supone que la acción de los adyuvantes consiste no sólo en que provocan reacciones inflamatorias y retienen al antígeno en el foco inflamatorio, sino, también en que condicionan un importante estímulo de la síntesis de las proteínas, en general, y de los anticuerpos, en particular.

También se estudian otros métodos de preparación de vacunas asociadas, que garanticen la génesis de una inmunidad antibacteriana, antitóxica y antiviral.

La vacunación de la población en la Unión Soviética se halla reglamentada por las disposiciones sanitarias y se lleva a cabo, de acuerdo con un plan, en todo el territorio del país.

VACUNOTERAPIA

Para el tratamiento de los enfermos de infecciones de larga duración (furunculosis, gonorrea crónica, brucelosis, disentería crónica y otras) se utilizan vacunas de bacterias muertas, anatoxinas y antifaginas (extractos de estafilococos, obtenidos mediante calentamiento, filtración y conservación con solución de fenol al 0,25%). Entre dichos preparados se encuentran la antifagina estafilocócica, la anatoxina estafilocócica nativa, las vacunas polivalentes (constan de varias cepas) estafilocócicas y estreptocócicas, polivalente gonocócica, antibrucelosa y vacuna contra la encefalitis intersticial y la esclerosis en placas. En algunos casos se emplean autovacunas, preparadas con microorganismos aislados de los enfermos.

Con el fin de aumentar la reactividad del enfermo y activar las funciones de los órganos y sistemas del macroorganismo, se recomienda emplear, en calidad de terapéutica no específica, *el pirogoenal* (preparado obtenido de bacterias Gramnegativas), en los casos de procesos inflamatorios oculares, de la esfera genital femenina, en la sífilis del sistema nervioso, en la parálisis progresiva, la estreptodermia crónica, las micosis, diferentes formas de tuberculosis y muchas otras afecciones.

El mecanismo de acción de dicho preparado consiste en que incrementa la permeabilidad de las paredes de los capilares y de la substancia fundamental del tejido conectivo, estimula la función del sistema hipofisario-suprarrenal, intensifica la síntesis de las proteínas en el organismo, deprime los procesos de formación de fibroblastos de las células jóvenes del tejido conjuntivo y disminuye el desarrollo del tejido cicatricial.

SUEROTERAPIA Y SUEROPROFILAXIS

La obtención de sueros se describe en la sección "Reacciones de inmunidad y su importancia práctica". Para mantener la esterilidad de los sueros se les agregan conservantes (quinosol, cloroformo), se distribuyen después en ampollas y se someten a control local y estatal; en las etiquetas se indica la fecha de preparación, el plazo de validez y la cantidad de unidades antitóxicas contenidas en un mililitro. Los sueros, lo mismo que las vacunas, se conservan en lugar oscuro y frío, impidiendo su congelación y la acción de temperaturas elevadas. Los sueros deben ser transparentes, con una ligera opalescencia y, al agitarlos, no deben aparecer copos visibles. El plazo de validez de los sueros es, por lo general, de 1 a 2 años. Los sueros desecados se conservan durante mucho más tiempo.

Los sueros se inyectan a determinadas dosis, intramuscular, subcutánea y, a veces, intravenosamente, observándose sin excepción, todas las reglas de la asepsia y practicando sin falta, la desensibilización por el método de Bezredka. Los sueros se emplean con fines curativos y para la profilaxis del tétanos, de la infección gangrenosa gaseosa y del botulismo. Cuanto antes se inyecte el suero, tanto más acusados son sus efectos terapéuticos y profilácticos. La duración de los efectos protectores de los sueros (inmunidad pasiva) es de 8 a 20 días.

En la actualidad numerosos institutos de vacunas y sueros de la Unión Soviética preparan sueros terapéuticos y profilácticos purificados. Estos sueros se obtienen, provocando la precipitación de las globulinas con sulfato amónico y fraccionándolos, mediante ultracentrifugación, electroforesis e hidrólisis fermentativa, con lo que se logra eliminar hasta un 80% de las proteínas extrañas. Estos sueros poseen mejores propiedades terapéuticas y profilácticas, contienen menos impurezas proteínicas y provocan menos efectos tóxicos y alérgicos. Se les utiliza en cantidades reducidas.

Los sueros que se expenden se dividen en antitóxicos y antimicrobianos. Entre los antitóxicos se cuentan el suero antidiftérico, el antibotulínico, el antitetánico, el antigangrenoso y el suero contra las mordeduras de serpientes.

Los sueros antimicrobianos se emplean contra la pústula maligna, la encefalitis y la gripe.

Gammaglobulinas. Estas substancias se obtienen por el método de fraccionamiento de las proteínas séricas, con ayuda de mezclas acuoso-alcohólicas a temperaturas inferiores a 0°. La separación de las fracciones proteínicas se funda en su diferente solubilidad, a medida que se modifica la concentración del alcohol, el pH y el contenido de electrólitos. Se han elaborado métodos que permiten obtener preparados de gammaglobulinas, electroforéticamente puros y estables, con un rendimiento del 8 al 10% de la cantidad total de proteínas contenidas en el suero.

Las gammaglobulinas se emplean con fines profilácticos, contra el sarampión, la poliomielitis, la tos ferina, la hepatitis epidémica, la viruela y, junto con la vacuna antirrábica, contra la rabia. Las gammaglobulinas son preparados totalmente inocuos, estando excluida en ellos la presencia del virus de la hepatitis epidémica y de agentes de otras enfermedades.

Con el objeto de estimular las funciones de los órganos, de intensificar la inmunogénesis y la actividad fagocitaria de los leucocitos, de acelerar la cicatrización de las heridas, de las ulceraciones y de las fracturas óseas, de incrementar la resistencia del organismo contra el desarrollo de neoplasias, de restituir el número normal de leucocitos en los casos de leucopenia, provocados por las radiaciones, así como para disminuir la reactividad y la resistencia ligadas a la depresión de las funciones del sistema del tejido conjuntivo, se viene empleando con éxito desde el año 1936 el *suero antirreticular citotóxico* (SAR), propuesto por A. Bogomoletz en 1925. Este preparado ha sido reconocido como eficaz y se prepara y emplea con éxito en los Estados Unidos de América, Francia, Alemania, Italia y otros países.

El SAR se obtiene mediante la inmunización de los animales (conejos, caballos) con antígenos obtenidos del bazo, de la médula ósea y de otros elementos de órganos humanos o de animales de otras especies. Se inyecta en pequeñas dosis. Este suero posee acciones específicas; el organismo responde a la inyección de determinados antígenos (eritrocitos, leucocitos, trombocitos, células del tejido conectivo) incrementando la actividad de los sistemas y órganos correspondientes.

Quimioterapia y quimioprofilaxis de las enfermedades infecciosas

PREPARADOS QUIMIOTERAPICOS

En la práctica médica, aparte de las vacunas y de los sueros, para el tratamiento de los enfermos infecciosos y, en muchos casos, para la profilaxis de las infecciones se emplean con frecuencia diferentes substancias químicas, relativamente inocuas para el macroorganismo, que ejercen una acción mortífera sobre los microorganismos patógenos.

Este método era conocido ya desde hace mucho tiempo por los pueblos primitivos, que los utilizaban para el tratamiento de algunas enfermedades. Se dice que los indios del Perú habían descubierto la acción curativa de la corteza de la quina1). En el siglo XVII se importó a Europa la corteza de la quina. Los habitantes del Brasil empleaban con éxito la raíz de ipecacuana para el tratamiento de la amibiasis. El uso del mercurio estaba muy extendido para el tratamiento de la sífilis. A mediados del siglo XVI, este método fue conocido por los pueblos de Europa.

Los fundamentos de la quimioterapia moderna fueron echados por P. Ehrlich y D. Romanovski, quienes formularon los principios científicos esenciales y el contenido de esta ciencia, indicando que para el tratamiento de cada infección habría que encontrar una substancia que, al ser introducida en el or-

---

1) A pesar de lo frecuentemente que se repite la afirmación de que los indios peruanos habían descubierto las propiedades de la corteza de quina, esta aseveración reposa sobre informaciones falsas. Los indios peruanos utilizaban como panacea, en las formas más diversas, la corteza del árbol Myroxylon peruiferum, del que, incluso, en la actualidad se extrae el llamado bálsamo del Perú. Poco después de la conquista del Perú por los españoles comenzó a exportarse a Europa, en grandes cantidades, corteza de este árbol, con la cual, muy pronto, los jesuitas hicieron una preparación secreta, que se vendía con el nombre de "polvos de los jesuitas". Pero como, sin tardar, las escasas existencias del citado árbol no bastaban para cubrir las necesidades comerciales, comenzaron a mezclar la droga original con corteza de otro árbol, que se le asemejaba extraordinariamente. El árbol del que se extraía la corteza dedicada a la "falsificación", resultó ser la Cinchona, cuyas propiedades eran entonces desconocidas. Sólo con el tiempo, en Europa, se observó que los citados polvos tenían, a veces, propiedades febrífugas, sobre todo en el tratamiento del paludismo, aunque, por cierto, de manera inconstante, posiblemente en relación con el grado de falsificación, hasta que, finalmente, se estableció que la droga, verdaderamente activa contra el paludismo, era, no la original de los indios peruanos, sino la otra, utilizada para su falsificación, cuyas propiedades terapéuticas hasta entonces habían sido ignoradas. De esta manera, como indica el historiador inglés contemporáneo Haggis, el descubrimiento de las virtudes de la quina se lo debemos a un fraude comercial (ver Brit. med. J., 1942, 1, pág. 299, Edit.) (*Nota del redactor*).

P. Ehrlich (1854-1915).

ganismo enfermo, ejerciese la máxima acción destructiva sobre el agente patógeno (etiológico), causando los menores efectos nocivos al primero.

P. Ehrlich enunció los principios por los cuales se debía regir la síntesis de substancias medicamentosas mediante la variación química: azul de metileno, derivados del arsénico [atoxil, salvarsán ("606"], neosalvarsán ("914"]. El desarrollo ulterior de la química permitió obtener nuevos preparados terapéuticos.

I. Mechnikov llevó a cabo numerosas investigaciones experimentales y clínicas con los preparados quimioterapéuticos.

Los preparados quimioterápicos deben poseer una acción específica, una eficacia terapéutica máxima y una toxicidad mínima para el organismo.

Para caracterizar la calidad de cada preparado, P. Ehrlich introdujo *el índice quimioterápico*, que representa la relación existente entre la dosis máxima tolerable y la mínima curativa:

$$\frac{\text{Dosis máxima tolerable (DT = Dosis tolerable)}}{\text{Dosis mínima curativa (DC = dosis curativa)}} > 3.$$

El índice quimioterápico no debe ser inferior a 3.

Mecanismo de acción de las substancias químicas. Las substancias quimioterápicas no poseen la propiedad de esterilizar el organismo (Therapia sterilisans magna-esterilización del organismo con una sola dosis). La acción bacterioestática de las substancias quimioterápicas se basa en la perturbación de los procesos de síntesis biológica en la célula microbiana, a consecuencia de lo cual ésta deja de recibir los materiales necesarios para su crecimiento y reproducción.

Entre los preparados quimioterápicos se cuentan diversas combinaciones químicas empleadas en Medicina.

Preparados de arsénico (novarsenol, miarsenol, aminarsón, osarsol y otros) que se utilizan en el tratamiento de la sífilis, el tifus recurrente, la tripanosomiasis, la amibiasis, la balantidiosis, la pústula maligna, el sodoku y otras enfermedades.

Preparados de bismuto (subnitrato de bismuto, xeroformo, salicilato básico de bismuto, bioquinol, bismoverol, bitiurol, pentabismol y otros) que se emplean contra las enterocolitis y la sífilis.

Preparados de antimonio (tártaro emético, estibenil, estibosán, surmin, soliosurmin y otros), que se emplean para el tratamiento de los enfermos de leishmaniosis y linfogranuloma venéreo.

Preparados de mercurio (salicilato de mercurio, biyoduro de mercurio, cianuro de mercurio, calomelanos, pomada gris, que contiene mercurio metálico y otros), que se utilizan para el tratamiento de los enfermos de sífilis y en calidad de antisépticos en las enfermedades purulentas.

Preparados de acridina (rivanol, tripaflavina, acriflavina, acricida, flavicida y otros), que se recomiendan para el tratamiento de las enfermedades purulentas y procesos inflamatorios de la garganta y de la nasofaringe.

En el grupo de medicamentos antipalúdicos se incluyen más de 50 preparados: clorhidrato de quinina, sulfato de quinina, acriquina, plasmocida, bigumal, cloridina, cicloquina, resoquina, quinocida y otros.

Para el tratamiento de los enfermos de amibiasis se emplean preparados de alcaloides (emetina y otros).

Preparados del grupo de las sulfamidas. La introducción en la clínica médica de los compuestos del grupo de las sulfamidas (sulfanilamida, etasol, norsulfasol, sulfazina, metilsulfazina, sulfadimezina, urosulfen, ftalazol, sulgina, sulfazil, sulfazil soluble, disulformina y otros), representó una verdadera revolución en la quimioterapia de las infecciones bacterianas.

Los preparados del grupo de las sulfamidas se emplean en el tratamiento de las enfermedades purulentas, anginas, escarlatina, erisipela, neumonía, disentería, gangrena gaseosa, gonorrea, cistitis, linfogranulomatosis venérea, psitacosis, ornitosis, tracoma, conjuntivitis gonocócica de los recién nacidos y muchas otras.

Acerca del mecanismo de acción de las sulfamidas sobre los microorganismos existen diversos puntos de vista.

1) La teoría de D. Woods considera a las sulfamidas como análogos del ácido paraaminobenzoico, con el que compiten por la posesión de una proteína de naturaleza enzimática, que es indispensable para el desarrollo de los microorganismos. La formación de nuevos componentes proteínicos "no naturales", conduce a la detención del crecimiento.

2) Según la teoría de P. Fildes, el ácido paraaminobenzoico es un metabolito indispensable para la célula bacteriana, en cuyo crecimiento desempeña un importante papel, aunque no constituye parte integrante de ningún fermento. Las sulfamidas y el ácido paraaminobenzoico actúan compitiendo entre sí, y la insuficiencia de metabolito conduce a la detención del crecimiento.

3) La teoría enzimática de M. Sevag estima que el ácido paraaminobenzoico desempeña un papel más limitado. Según esta teoría, las sulfamidas, a causa de su semejanza estructural con las coenzimas, inhibirían la acción de los fermentos desmolíticos de la célula bacteriana, que intervienen en todas las reacciones que liberan energía indispensable para el crecimiento y división de las células bacterianas.

Nuevos preparados sintéticos: PAS (ácido paraaminosalicílico), tibón, ftivazida, isoniazida, saluzida, metazida, larusán, etoxida, sulfonina, yuglón, crizanol y otros, se emplean para el tratamiento de los enfermos de tuberculosis. Entre ellos, la ftivazida, que por su estructura química constituye un derivado de la hidrazida del ácido isonicotínico, ejerce buenos efectos terapéuticos.

Además se utilizan los siguientes preparados análogos a la ftivazida: isoniazida, rimifon, nidrizida, mersilida, neoteben, nicotidina, bacillina, amitazan, phizen, arbutan y otros.

Las isoniazidas penetran fácilmente en los macrófagos y ejercen una acción bacteriostática sobre las micobacterias tuberculosas, fagocitadas por esas células.

El mecanismo de acción de la ftivazida y de las isoniazidas consiste en que estas substancias provocan en las micobacterias tuberculosas una perturbación del metabolismo, formándose metabolitos similares, por su estructura química, al metabolito bacteriano, pero inertes, fisiológicamente, que bloquean la substancia de la cual depende la multiplicación de las bacterias.

Bajo la influencia de las isoniazidas, las micobacterias de la tuberculosis pierden su resistencia a los ácidos. Las micobacterias resistentes a las isoniazidas pierden su virulencia. La isoniazida condiciona la modificación de las propiedades culturales y de los procesos oxibióticos.

La quimioterapia de los tumores malignos, así como la de las infecciones producidas por virus, presenta grandes dificultades, ya que la diferencia que existe entre el metabolismo de las células neoplásicas y el de las normales es insignificante. Como es sabido, todas las clases de tejidos y células del macroorganismo son capaces de sufrir una degeneración cancerosa, lo que dificulta el hallazgo de preparados que actúen electivamente sobre los tejidos neoplásicos y que no ejerzan acción alguna sobre los sanos. Si en los casos de las enfermedades infecciosas es suficiente detener el desarrollo del agente etiológico y la acción mortífera corre a cargo del organismo, en el caso de las neoplasias, las fuerzas defensivas del macroorganismo se encuentran debilitadas o totalmente inhibidas, por lo cual la curación, bajo la influencia de los preparados quimioterápicos, únicamente será posible a condición de lograr la destrucción completa de todas las células neoplásicas.

Para el tratamiento de los tumores malignos se lleva a cabo, en la mayoría de los casos, varios cursos de quimioterapia, con las dosis máximas toleradas del preparado correspondiente. La quimioterapia se considera efectiva, si se lleva a cabo en combinación con otros métodos de tratamiento (intervención quirúrgica, tratamiento hormonal y otros).

Entre los preparados anticancerosos se cuentan las azoiperitas [degranol, clormetina, dopán, HN_2, embiquina, novoembiquina, melfalina (sacrolisina) (endoxán, ciclofosfán)]; di y tri-etilenaminas (TEM, Tiotef, Bayer E-39); los diepóxidos (1, 2, 3, 4-diepoxibutano, eponat); antimetabolitos (antipurinas, como la 6-mercaptopurina), antipirimidinas (5-fluoruracil, 6-azouridina); hormonas (cortisona, ACTH, prednisona y otros).

Entre la gran cantidad de preparados obtenidos, únicamente muy pocos han encontrado utilización en la clínica. La sarcolisina se emplea en el tratamiento del seminoma testicular, los mielomas y los tumores óseos. La tiofosfamida (Tiotef) es eficaz en el tratamiento de los tumores del ovario y del carcinoma de la glándula mamaria. Para el tratamiento de la linfogranulomatosis se recomienda el degranol, la nitromina, el K-39, la vinblastina, el endoxán y otros. Contra las leucemias agudas y crónicas se emplean dopán, endoxán, dipina, mielosán (milerán), 6-mercaptopurina, metatrexat y vincristina. El mejor de los preparados es el dopán, que origina menos complicaciones y se administra por vía bucal. Los citados preparados no dan buenos resultados terapéuticos y algunos de ellos deprimen el sistema hemopoyético, provocan mutaciones de las células sanas y pueden ser la causa de nuevas enfermedades cancerosas.

ANTIBIOTICOS

Se denominan antibióticos (del griego, anti-contra y bios-vida) las substancias químicas eliminadas por algunos microorganismos y que inhiben el crecimiento y desarrollo de otros microbios (en estos últimos años se han obtenido diversos antibióticos por vía sintética o semisintética).

Ch. Darwin sentó las bases para la investigación científica del problema de la selección natural y de la lucha entre las especies. Las relaciones antagónicas, que existen entre microorganismos de diferentes especies, fueron observadas, por primera vez, por L. Pasteur en 1887, quien demostró que las bacterias de la pústula maligna sucumben rápidamente en cultivos mixtos con microbios de la putrefacción, caracterizando este fenómeno como una lucha por la existencia.

Las causas fundamentales de este antagonismo pueden ser la concurrencia por el oxígeno o las substancias nutritivas, la eliminación en el líquido de cultivo de substancias ácidas o básicas, que dificultan el crecimiento, y la acumulación de substancias químicas, con ayuda de las cuales unas especies microbianas inhiben el crecimiento de otras especies.

La esencia de este fenómeno consiste en que en el proceso de la evolución de los organismos vegetales y animales se formaron los más diferentes dispositivos sutiles, que reflejan la ley general de la lucha por la existencia, que, como indicó I. Mechnikov, tiene un carácter más universal y se debe extender a los microorganismos, pudiendo ser utilizada para el tratamiento y la profilaxis de las enfermedades infecciosas de los animales y del hombre. I. Mechnikov fue el fundador de la doctrina del antagonismo microbiano y del empleo práctico de este fenómeno, habiendo utilizado las bacterias ácido-lácticas para inhibir el crecimiento de la microflora nociva del intestino.

En 1871-1872 V. Manassein y A. Polotebnov aplicaron por primera vez las propiedades terapéuticas de un moho del género Penicillium. El primer antibiótico de origen bacteriano, que se utilizó en calidad de remedio antiséptico, fue obtenido de las bacterias del género Pyocyaneum por R. Emmerich y O. Löw, que lo denominaron piocianasa. En 1887 N. Gamaleya extrajo del cultivo de las bacterias piociánicas un preparado antibiótico, la pioclastina. A. Pavlovski (1887 logró, mediante la inyección de bacterias del tipo prodigiosum y otras en el organismo de los conejos, inoculados con bacterias de la pústula maligna, no sólo impedir el desarrollo de la enfermedad, sino también su curación. V. Sirotinin (1888) demostró la existencia de un antagonismo entre la actividad de los bacilos de la pústula maligna y las bacterias del tifus abdominal. N. Blagoveschenski (1890) estableció el antagonismo entre las bacterias piociánicas y los bacilos de la pústula maligna. S. Vinogradski observó el fenómeno del antagonismo entre los microbios del terreno. En 1904 M. Tartakovski utilizó el moho verdoso para la lucha contra los microbios que producen enfermedades en las gallinas.

En 1909 P. Laschenkov y en 1922 A. Fleming obtuvieron el fermento lisozima, que posee la propiedad de impedir el desarrollo de multitud de microorganismos.

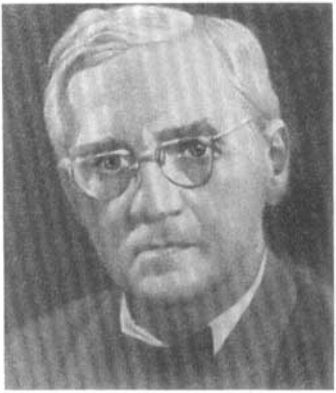
Sin embargo, la era de los antibióticos se inició únicamente en 1928, cuando A. Fleming demostró que el filtrado de un cultivo en caldo del moho Penicillium notatum poseía propiedades antibacterianas con respecto a las bacterias grampositivas. En 1940 E. Chain y G. Florey obtuvieron un preparado relativamente estable de penicilina. En 1942 Z. Ermolieva preparó penicilina del Penicillium crustosum.

El desarrollo ulterior de este problema estuvo ligado a los trabajos de P. Dubos, que obtuvo gramicidina y tirocidina del líquido de cultivo del B. brevis; de Z. Waksman y sus colaboradores, que elaboraron el método de producción de la estreptomicina; de B. Tokin, que descubrió substancias antimicrobianas en las plantas: los fitoncidas, y de muchos otros investigadores, que enriquecieron la medicina práctica con numerosos preparados, que han recibido una amplia aplicación en el tratamiento de los enfermos infecciosos.

Los antibióticos se obtienen con métodos especiales, que se emplean en la industria farmacéutica. Para la fabricación de los antibióticos se emplean cepas productoras de hongos, de actinomicetos o de bacterias, que se siembran en un substrato nutritivo. Después de haber transcurrido un determinado período de tiempo para el crecimiento del cultivo, se extrae el antibiótico, se concentra y purifica, investigando su inocuidad y actividad.

En la composición de muchos antibióticos (penicilina, estreptomicina, gramicidina y otros) entran moléculas ópticamente invertidas. Las propiedades antibacterianas de algunos antibióticos dependen de la inversión óptica de sus moléculas, que tienen

A. Fleming (1881-1955)



las mismas propiedades fisicoquímicas que las normales y pueden reaccionar fácilmente con los fermentos, pero que, como carecen de la propiedad de participar en las reacciones bioquímicas, su fijación se acompaña del bloqueo de los fermentos y, por consiguiente, de la suspensión del crecimiento, con la muerte consecutiva del microorganismo.

Una propiedad característica de los antibióticos es su acción bacteriostática y bactericida sobre los microbios. Cada antibiótico se caracteriza por su espectro antimicrobiano, específico, de acción (fig. 75). Algunos antibióticos se inactivan en presencia de substancias proteínicas de los tejidos animales y vegetales. Unicamente un grupo no muy numeroso de antibióticos ejerce una potente acción antibacteriana, que no se debilita en presencia de las proteínas de los tejidos animales y, al mismo tiempo, carece de toxicidad (a determinadas concentraciones) para el hombre.

Los antibióticos poseen diversos mecanismos de acción. Por ejemplo, la penicilina inhibe la síntesis de polímeros de la cubierta de las bacterias (que impide la utilización del ácido murámico por las mismas), lo que conduce a la aparición de células incapaces de reproducirse. A veces, el empleo de la penicilina lleva consigo la génesis de formas L, con el aspecto de estructuras protoplasmáticas polimorfas. De esta manera, la penicilina ejerce su acción nociva, no sobre la populación bacteriana existente, sino sobre sus descendientes. La acción selectiva de la penicilina sobre las bacterias se caracteriza porque impide la penetración del ácido glutámico y de otros aminoácidos a través de la membrana protoplasmática de los cocos patógenos, incapaces de realizar la síntesis de aminoácidos, vital-

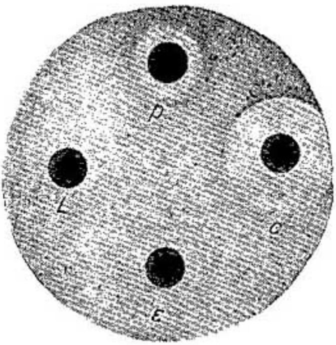


Fig. 75. Inhibición del desarrollo del estafilococo bajo la influencia de la penicilina (p), de la levomicetina (l), de la estreptomicina (e) y de la clortetraciclina (c)

mente indispensables para la subsistencia de estas bacterias. La penicilina deprime la capacidad de la célula bacteriana para asimilar los componentes proteínicos (aminoácidos), inhibe la síntesis de sistemas enzimáticos, así como la de los fermentos de adaptación.

En relación con el empleo tan extendido que se ha hecho de la penicilina, en muchas especies de microorganismos patógenos ha aparecido una resistencia a dicho antibiótico. La resistencia de las bacterias a la penicilina puede depender: 1) de la formación, por parte de las bacterias, de una penicilinasa extracelular; 2) de la destrucción intracelular de la penicilina, con la particularidad de que no es indispensable que esa destrucción se deba a la penicilinasa y 3) por la escasa actividad del componente fijador de la penicilina.

La estreptomicina produce una inhibición del proceso de inclusión de algunos aminoácidos en la síntesis de las proteínas: del transporte de los aminoácidos de la ARN a la proteína. La estreptomicina actúa sobre el fermento bacteriano, con cuya participación se efectúa la introducción del ácido pirúvico en el ciclo de los ácidos tricarbónicos, mediante su unión al ácido oxalacético. Este antibiótico deprime la actividad de los fermentos que contienen biotina y que catalizan la combinación del ácido carbónico con los ácidos carboxílicos.

Un interés especial tiene el mecanismo de acción de la estreptomicina sobre la micobacteria de la tuberculosis. Este antibiótico no posee propiedades esterilizantes, sino que inhibe la respiración de las micobacterias tuberculosas, lo que conduce a la disminución de la reproducción de las bacterias y de la producción de sus toxinas; al mismo tiempo se estimula la respiración tisular en el enfermo y se incrementa la capacidad del macroorganismo para destruir los microbios y sus toxinas.

La acción selectiva de la estreptomicina sobre las micobacterias se debe a que son diferentes la permeabilidad de la membrana de las células bacterianas y la de las células de las personas y de los animales, como consecuencia de la diferente estructura química del citoplasma de esos organismos.

Se tienen datos de que la estreptomicina inhibe la capacidad de las células bacterianas de la E. coli para oxidar los ácidos fumárico y glutámico. Esto conduce a la suspensión de la génesis de fermentos adaptivos.

En numerosos trabajos se ha demostrado que la cloromicetina (cloranfenicol, levomicetina) detiene la síntesis de la proteína, la asimilación del amonio, la fijación del oxígeno y dificulta la inclusión de aminoácidos en la proteína de determinadas fracciones, de algunos componentes del ciclo de ácidos tricarbónicos, así como del ácido aspártico y de la alanina.

La tetraciclina detiene la síntesis proteínica, la de los ácidos nucleicos, así como de la cubierta célular.

La eficacia de los antibióticos también depende de la capacidad de éstos para fijarse en diversas proteínas de la sangre, de los tejidos del macroorganismo y de transportarse a los focos de localización de los agentes infecciosos. Unos antibióticos (penicilina, estreptomicina, etc.) se fijan mejor a las albúminas y otros (tetraciclina, albomicina y otros) a las globulinas.

Como ya se ha indicado, la causa de la disminución del efecto terapéutico de los antibióticos, que está mejor estudiada, es la formación por las bacterias patógenas de fermentos adaptivos, capaces de destruir los antibióticos. Con el objeto de vencer las dificultades que surgen en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, en estos últimos tiempos se ha intentado emplear sueros antifermentativos, capaces de neutralizar los fermentos que ejercen una acción perniciosa sobre la actividad de los antibióticos.

Las hipótesis existentes y las diversas teorías expuestas, no permiten aclarar por completo el mecanismo de acción de los antibióticos, cuestión que aún se encuentra sin resolver.

Experimentalmente, se ha demostrado que la mayoría de los antibióticos no provocan la muerte de los microbios que han penetrado en el organismo del hombre o de los animales, sino que, únicamente, frenan su desarrollo y debilitan sus actividades vitales. La liberación del organismo de los microbios, debilitados por la acción de los antibióticos, se lleva a cabo por los mecanismos defensivos del macroorganismo.

La actividad de los antibióticos se expresa en unidades internacionales (UI). Así, por ejemplo, se considera 1 UI de penicilina (unidad Oxford) la menor cantidad de preparado que suspende el crecimiento de una cepa standard de estafilococo. En estos últimos tiempos se ha extendido mucho el método de determinación de la actividad de los antibióticos de acuerdo con el peso del preparado. Una unidad de acción (UA) de penicilina corresponde a la actividad de 0.6 microgramos (μg) de la sal sódica cristalizada y químicamente pura de bencilpenicilina. Por consiguiente, 1 mg de sal de bencilpenicilina contiene 1.667 UA y en 1 mg de sal potásica, 1.600 UA. En la práctica, ambos preparados se expenden con una actividad no inferior a 1.550 UA.

La concentración, tanto de los preparados secos, como de las soluciones, se expresa por la cantidad de microgramos de substancia activa que se encuentra en un gramo de preparado o en un mililitro de solución.

Por su origen todos los antibióticos se clasifican en tres grupos: antibióticos de origen animal, antibióticos de origen vegetal y antibióticos sintéticos o semisintéticos (tabla N° 13).

Tabla 13

Clasificación de los antibióticos por su origen

Antibióticos de origen animal	Antibióticos de origen vegetal				Antibióticos sintéticos y semisintéticos
	Producidos por plantas superiores	Producidos por hongos del tipo de mohos	Producidos por actinomicetos	Producidos por bacterias	
Lisozima Eritrina Ecmolina Leucina Plaquina Interferón y otros	Fitoncidos: Allicina Rafanina Imanina y otros	Penicilina y preparados semejantes	Estreptomicina Cloromicetina (cloranfenicol) Clortetraciclina (aureomicina) Oxitetraciclina (terramicina) Eritromicina Albomicina Neomicina Nistatina y otros	Gramicidina Polimixinas A y M y otros	Sintomicina Levomicetina Sanasina Fenoximetilpenicilina Meticilina Broxil Selbenin Pembritin y otros

Antibióticos de origen animal. *La lisozima* fue obtenida de la albúmina del huevo y es un polisacárido resistente al calentamiento y a la acción de los ácidos. La lisozima se ha encontrado en el bazo, el corazón, el hígado, los pulmones y en diferentes secreciones (lágrimas, moco nasal, saliva y otras), así como también en la albúmina del huevo y en algunas plantas.

La lisozima inhibe el crecimiento de diferentes bacterias saprófitas, que, generalmente, se aíslan del aire. Se trata de una substancia antibacteriana especial, que juega un cierto papel en la inmunidad natural del organismo animal. La lisozima hidroliza la unión existente entre el componente hidrocarbonado y el resto de la molécula de los glucoproteidos. La lisozima no ha tenido una amplia utilización en Medicina, debido a que su acción no se extiende a muchos microorganismos patógenos.

Entre los antibióticos de origen animal se encuentran la ecmolina, la eritrina, la leucina, la plaquina, la inhibina, el factor tuberculostático y otras substancias que tienen la propiedad de inhibir o de impedir el crecimiento de diferentes especies bacterianas.

Las células de algunos tejidos producen interferón, que deprime la actividad vital de los agentes etiológicos de muchas infecciones producidas por virus.

Antibióticos de origen vegetal. *Los fitoncidas* (del griego phyton -planta y del latín caedere-matar) son substancias volátiles, eliminadas por las plantas y que poseen propiedades antibióticas.

1) *Allicina*, que se obtiene del ajo (Allium sativum); deprime el crecimiento de las bacterias grampositivas y gramnegativas. Se elabora mediante procedimientos que permiten obtener preparados terapéuticos eficaces y estables del bulbo del ajo. Para disminuir los procesos pútridos del intestino y en los casos de colitis, se emplea infusión de ajo: allilsat, allilglicer, etc.

2) *Rafanina*, que se obtiene de la raíz del rábano (Raphanus sativus); actúa sobre las bacterias grampositivas y gramnegativas a la dilución del 1:100.

3) *Imanina*, que se obtiene de la planta Hypericum perforatum; se utiliza para el tratamiento de los procesos supurados y en los casos de quemaduras graves.

Antibióticos producidos por hongos. *La penicilina* es producida por el hongo Penicillium notatum (fig. 76, *a*), Penicillium chrysogenum (fig. 76, *b*) y otros. La penicilina se expende en forma de sales de sodio o de potasio. Se disuelve bien en agua, formando soluciones inestables. Desde el punto de vista químico, la penicilina es un dipéptido, que consta de dimetilcisteína y acetilserina.

La penicilina se emplea en el tratamiento de las afecciones estafilocócicas, estreptocócicas, neumocócicas y meningocócicas, de la infección anaerobia gangrenosa, de la gonorrea, la sífilis, las leptospirosis, la pústula maligna y otras.

Entre los preparados de penicilina se encuentra la ecmonovocillina, que es una forma medicamentosa de acción prolongada, que garantiza el mantenimiento de la concentración necesaria de antibiótico en la sangre. Este preparado se emplea únicamente en inyecciones intramusculares. Tiene las mismas indicaciones que la propia penicilina.

Se han obtenido nuevas formas farmacéuticas de penicilina: la bicilina-1, la bicilina-3, que se retienen largo tiempo en el organismo. La primera es la sal N, N^1- dibenciletilendiamínica de la ben-

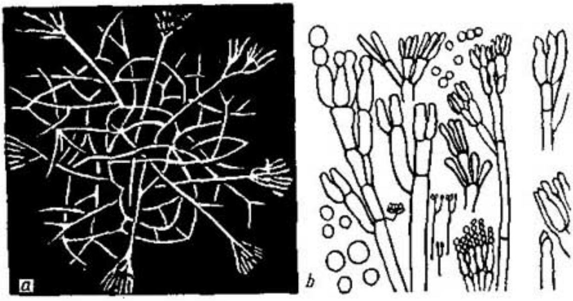


Fig. 76. Penicillium notatum (a) y Penicillium chrysogenum (b), productores de penicilina

cilpenicilina y la segunda es una mezcla de las sales novocaínica y potásica de bencilpenicilina y bicilina-1. La eficilina es la sal yodhídrica de la dietilaminoetilbencilpenicilina.

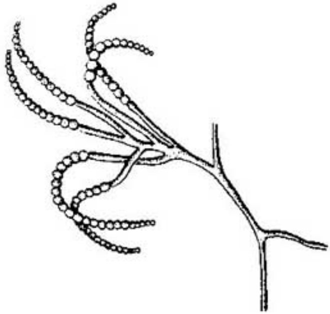
La griseofulvina es el producto de la actividad vital del Penicillium griseofulvum y fue obtenida en 1939 de su micelio. En la actualidad, la griseofulvina se prepara por la industria médico-farmacéutica, obteniéndola por el método de fermentación profunda del Penicillium patulum o del Penicillium nigricans. Este antibiótico se emplea para el tratamiento de los enfermos de tricoficias, microsporias, epidermofitias o favus.

La microcida se produce por el Penicillium vitale y se utiliza como remedio, para uso externo, en las heridas recientes, infectadas, y otros procesos purulentos agudos. Este antibiótico condiciona la rápida desaparición del pus de las heridas y ulceraciones, así como una disminución de los fenómenos inflamatorios, utilizándosele para el tratamiento de los enfermos que padecen quemaduras, heladuras o heridas y ulceraciones infectadas, que no presentan tendencia a la curación durante largo tiempo.

Antibióticos producidos por actinomicetos. 1) *La estreptomicina* se obtiene del Streptomyces griseus (fig. 77). Desde el punto de vista químico consta de dos componentes: de la base nitrogenada estreptidina y de la estreptobiosamina. Se trata de una substancia básica, que forma sales con los ácidos, se disuelve bien en el agua y no se disuelve en los solventes orgánicos. Posee propiedades bacteriostáticas, tanto respecto de las bacterias patógenas gramnegativas, como grampositivas.

La estreptomicina ejerce buenos efectos terapéuticos en el tratamiento de la tuberculosis, de la meningitis tuberculosa, de la pes-

Fig. 77. Streptomyces griseus, productor de estreptomicina



te bubónica, de la brucelosis, de la tularemia, de la tos ferina y otras enfermedades.

Se han obtenido nuevas sales de estreptomicina —la pasomicina (sal paraaminosalicílica de dihidroestreptomicina) —, que ha resultado ser eficaz en el tratamiento de tuberculosis producidas por micobacterias resistentes a la estreptomicina; el pantotenato de dihidroestreptomicina; la estromicilina (forma farmacéutica combinada de penicilina y estreptomicina) y otras.

2) *La cloromicetina* (cloranfenicol) que se obtiene del líquido de cultivo de una cepa de Streptomyces venezuelae, aislada del terreno de zonas tropicales de América del Sur. Este antibiótico da buenos resultados en el tratamiento de la disentería, el tifus abdominal, el tifus exantemático y otras rickettsiosis.

3) *La clortetraciclina* (aureomicina, biomicina) es producida por el Streptomyces aureofaciens. Este antibiótico se emplea en el tratamiento de las infecciones producidas por estafilococos, en la neumonía, la endocarditis séptica subaguda, las rickettsiosis, la amibiasis, la disentería, la tos ferina, la gonorrea, la brucelosis, la tularemia, el tracoma, la psitacosis, la peritonitis la sepsis quirúrgica y otras enfermedades.

4) *La tetraciclina* pertenece al grupo de la clortetraciclina y se obtenía, al comienzo, mediante la decloración de ésta. Actualmente se extrae de cepas especiales o se obtiene por procedimientos especiales de cultivo del actinomiceto productor. La tetraciclina tiene un amplio espectro de acción, inhibiendo el crecimiento de muchas especies de bacterias grampositivas, gramnegativas y acidorresistentes. También deprime el desarrollo de muchas rickettsias, de los virus de gran tamaño y de algunos protozoos. Se utiliza para el tratamiento de los enfermos de neumonía, endocarditis séptica subaguda, amibiasis, disentería, tos ferina, gonorrea, en casos de afecciones de las vías urinarias, de tifus exantemático y otras rickettsiosis, así como para la profilaxis de los procesos supurados en Cirugía. El clorhidrato de tetraciclina se aplica localmente, en forma de pomada y de colirios. La base de tetraciclina se expende en forma de tabletas, que contienen tetraciclina pura o en combinación con nistatina.

5) *La oxitetraciclina* (terramicina) se obtiene del Streptomyces

rimosus y es semejante a la clortetraciclina por su espectro y mecanismo de acción.

6) *La eritromicina* se obtiene del Streptomyces erythraeus y se aplica en el tratamiento de las enfermedades producidas por estreptococos y neumococos. Experimentalmente se ha demostrado en los animales, que este antibiótico es eficaz en el tratamiento de enfermedades producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas, por rickettsias, clamidobacterias, amebas intestinales y tricomonas. Las bacterias diftéricas son muy sensibles a la acción de la eritromicina.

7) *La albomicina* se obtiene del Streptomyces subtropicus y se emplea por vía bucal, para el tratamiento de las neumonías y de las enfermedades sépticas de los niños, así como de afecciones provocadas por gérmenes grampositivos o gramnegativos, resistentes a otros antibióticos. Se han observado buenos resultados en el tratamiento de infecciones estafilocócicas y neumocócicas, de la sepsis, de la peritonitis y de la endocarditis.

8) *La neomicina* se extrae del Streptomyces fradiae y posee propiedades bacteriostáticas contra gérmenes grampositivos y gramnegativos. Este preparado es poco tóxico y se emplea, preferentemente, para el tratamiento local de procesos supurados, provocados por estafilococos resistentes a la penicilina y otros antibióticos, así como para el tratamiento de colienteritis, cuyos agentes etiológicos son serotipos patógenos de la E. coli.

9) *La nistatina* se extrae del líquido de cultivo del Streptomyces noursei y tiene la propiedad de actuar contra muchos hongos y algunos protozoos patógenos, careciendo de toxicidad, cuando se administra por vía bucal. Este antibiótico se emplea muy frecuentemente para el tratamiento de las candidosis.

10) *La canamicina* es un antibiótico producido por el Streptomyces canamyceticus. Por sus efectos se asemeja a la estreptomicina y a la neomicina, suspendiendo el crecimiento, tanto de las bacterias grampositivas, como el de las gramnegativas. La canamicina se emplea para el tratamiento de los enfermos de tuberculosis, cuando la micobacteria se ha hecho resistente a los preparados quimioterápicos y a los antibióticos; se recomienda su uso para el tratamiento de afecciones provocadas por cepas resistentes de estafilococos, de los agentes de la pústula maligna, de la gonorrea y en los casos de infecciones agudas y crónicas de las vías urinarias. También se emplea para la preparación preoperatoria del intestino.

11) *Monomicina o paramomicina*. Por sus propiedades biológicas y químicas, este antibiótico se asemeja a la canamicina y es menos tóxico que la neomicina. Se obtiene del Adinomyces circulatus. Se han obtenido buenos resultados con su empleo para el tratamiento de los enfermos de disentería y colienteritis, producidas por serotipos patógenos de E. coli, así como de casos de dispepsias tóxicas de etiología oscura.

Antibióticos producidos por las bacterias.

1) *La gramicidina* se obtiene de cultivos de B. brevis y tiene la propiedad de actuar bacteriostática y bactericidamente contra algunos cocos piógenos.

2) *La gramicidina soviética* (gramicidina S) se extrae de cierta subespecie de B. Brevis, cristaliza fácilmente y posee un espectro de acción más amplio. Se utiliza para el tratamiento de afecciones purulentas, erosiones del cuello de la matriz y colpitis, en casos de ulceraciones de la mucosa intestinal en los enfermos de disentería y en la infección anaerobia gangrenosa. Estimula la fagocitosis. Se emplea en calidad de agente antiséptico en Cirugía.

3) *Las polimixinas* A y M se obtienen del Bac. polymyxa y se emplean para el tratamiento de enfermedades provocadas por bacterias gramnegativas. Se conocen la polimixina B extranjera y la polimixina M que lleva esta designación por haberse aislado en Moscú.

También se consideran como substancias antibióticas las *bacteriocidinas*, producidas por diferentes cepas de E. coli, E. freundi, salmonellas y shigellas. Las bacteriocinas tienen la propiedad de inhibir el crecimiento de determinadas cepas de bacterias de la misma especie. En la actualidad se han descrito muchas substancias antibióticas producidas por las bacterias. La formación de bacteriocidinas tiene lugar como resultado de una recombinación, siendo desconocido su mecanismo de acción. Estas poseen propiedades bactericidas. De manera semejante a los bacteriófagos moderados, las bacteriocidinas tienen cualidades de episomas. Las bactericinas no han encontrado hasta hoy una aplicación práctica, pero representan factores importantes antibacterianos en la lucha contra microorganismos patógenos.

Antibióticos sintéticos y semisintéticos. Existen en la actualidad métodos para la síntesis de antibióticos, como la sintomicina y la levomicetina, que son sustitutivos del producto natural, cloromicetina, que se genera por la actividad vital del Streptomyces venezuelae. Se ha demostrado la posibilidad de sintetizar la cloromicetina racémica -sintomicina- y su isómero levógiro, la levomicetina. Estos preparados se emplean con buenos resultados en el tratamiento de los enfermos de disentería, sobre todo, en los niños enfermos de dispepsia. También se les utiliza con éxito en el tratamiento de las rickettsiosis, de la tularemia, de la tos ferina, de la gonorrea, el tracoma, la erisipela, el tifus abdominal, la brucelosis y las enfermedades provocadas por cocos, que no ceden al tratamiento con penicilina.

En 1946 se obtuvo la penicilina por vía sintética y en 1957 fueron sintetizadas la fenoximetilpenicilina, que es resistente a los ácidos, el broxil, la selbenina. la pembritina, las tetraciclinas semisintéticas y otros.

Entre los preparados sintéticos hay que citar la sanasina, que es un homólogo del antibiótico piocianina y tiene propiedades antimicrobianas, inhibiendo el crecimiento y provocando la muerte de triconomas, estafilococos, estreptococos hemolíticos, micobacterias tuberculosas y los agentes de la tos ferina, la disentería, el cólera, la difteria y otras infecciones. La sanasina se emplea para tratar a los enfermos de tuberculosis ocular y del sistema osteoarticular, así como para lograr el saneamiento de los portadores de bacterias diftéricas y de estreptococos hemolíticos.

Entre los antibióticos se encuentran también preparados como la magmamicina, la puromicina, la vitaciclina (tetraciclina con las vitaminas C, B_1 y B_2), la olcotetrina o sigmamicina (preparados combinados y constituidos por tetraciclina y oleandomicina) y otros muchos.

Se han preparado nuevas formas medicamentosas de tetraciclinas, que provocan menos efectos secundarios nocivos.

En vista de la gran propagación que presentan las formas de estafilococos resistentes a los antibióticos, surgió la necesidad de buscar nuevos preparados. En la actualidad se ha obtenido una penicilina semisintética antiestafilocócocica, que posee una marcada acción bacteriostática sobre las cepas resistentes de estafilococos. Al aislarse el núcleo de la penicilina, el ácido 6-aminopenicilánico (A6AP), se hizo posible conseguir la preparación de diferentes derivados de la penicilina: la fenoxietil, la fenoxipropil, la fenoxibenzilpenicilina y otros.

Del grupo de las tetraciclinas, en los EE. UU se ha logrado la fabricación de dimetilclortetraciclina, que se emplea para el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas, en dosis dos veces inferiores a las que se empleaban de tetraciclina. Con dicho preparado se han obtenido buenos resultados en el tratamiento de los procesos inflamatorios del tracto urinario.

Con el descubrimiento del antibiótico griseofulvina, los dermatólogos enriquecieron su arsenal con un preparado eficaz, con cuya ayuda se pueden curar enfermedades de la piel, de los cabellos y de las uñas, provocadas por hongos imperfectos.

El número de los nuevos antibióticos crece de año en año. En 1966 se conocían más de 2.000 preparados, de los cuales más de 100 se fabricaban industrialmente. Una atención especial se presta a la obtención de antibióticos por medios sintéticos. Los preparados sintéticos y semisintéticos poseen una gran eficacia terapéutica y un amplio espectro de acción.

Algunos antibióticos tienen cualidades tóxicas para las ratas, las garrapatas e insectos, por lo cual se les emplea para la lucha contra los roedores y los artrópodos, transmisores de enfermedades infecciosas. También han comenzado a utilizarse vastamente los antibióticos para la conservación de los productos alimenticios.

Existen antibióticos (cormogrisina, clortetraciclina y otros), que estimulan el crecimiento de los mamíferos y de las aves, por lo cual se les emplea extensamente en la agricultura.

Tiene un gran interés, a pesar de las dificultades que ofrece, el problema de la quimioterapia de las enfermedades producidas por los virus. Actualmente no existen aún medios efectivos contra muchas infecciones que provocan los virus. Esto se explica por las peculiaridades de estos últimos, como parásitos intracelulares obligados, sobre los que se deben ajercer acciones de otro género que las que se emplean para el tratamiento de las infecciones bacterianas.

No obstante, a pesar de las grandes dificultades, se han encontrado substancias (actinomicina, mitomicina) que tienen la propiedad de inhibir la síntesis de los componentes que constituyen el virus, sin perturbar los procesos vitales de las células. Se está ensayando, con fines curativos, contra diversas enfermedades producidas por virus, el empleo del interferón, que ofrece ciertas perspectivas.

En estos últimos años se han obtenido muchos nuevos antibióticos, cuyo empleo da buenos resultados en el tratamiento de la queratitis herpética, producida por los adenovirus, mediante la instilación de gotas de suspensiones de desoxirribonucleasa, que posee la propiedad de destruir el ADN de los virus. Se ha obtenido buenos efectos en el tratamiento de la viruela mediante el empleo del preparado metalisatina-tiosemicarbosán, que destruye el enlace del ARN informante con los ribosomas que intervienen en la síntesis del virus.

Entre los antibióticos antineoplásicos se encuentran las actinomicinas C, D, K, F y otras, la carcinofilina, la mitomicina, la actinoxantina, la crisomalina, la aurantina, la sarcomicina, la neocida, la cruzina y otros. La efectividad terapéutica de todos estos preparados no es muy elevada; además no están libres de propiedades tóxicas.

Efectos secundarios nocivos de los antibióticos. Se ha demostrado que las grandes dosis de penicilina y de estreptomicina tienen efectos neurotóxicos, que las tetraciclinas provocan lesiones hepáticas, que la cloromicetina condiciona una influencia tóxica sobre los órganos hemopoyéticos y que la clortetraciclina y la oxitetraciclina pueden provocar un colapso, de terminación fatal, cuando se las administra por vía intravenosa. Después de la administración de penicilina o de estreptomicina puede aparecer urticaria, dermatitis de contacto, edema angioneurótico, reacciones anafilácticas y asma alérgico. Las reacciones alérgicas aparecen con frecuencia, sobre todo, después de la aplicación local de los antibióticos. La máxima importancia práctica la tienen los efectos indirectos, que se deben, preferentemente, al desarrollo de formas resistentes de microorganismos, que provocan, a veces, furúnculos o graves enfermedades generales, de curso tumultuoso y, en algunos casos, con terminación letal. En el caso del empleo de antibióticos de amplio espectro de acción, cabe la posibilidad de que se desarrollen infecciones, condicionadas por cepas resistentes de Proteus o de hongos.

Suelen presentar un curso muy grave las colitis estafilocócicas, que se caracterizan por diarreas profusas, deshidratación del organismo, manifestaciones tóxicas, shock y colapso.

Ofrece un gran peligro la génesis de formas resistentes de estafilococos, que provocan diferentes complicaciones postoperatorias: furunculosis persistentes, septicemias estafilocócicas.

La complicación más grave está constituida por el shock anafiláctico, consecutivo al empleo de la penicilina y durante el cual se observa una rápida disminución de la tensión sanguínea, con cianosis, respiración superficial, pérdida de la conciencia, convulsiones y, en algunos casos, la muerte. Las complicaciones, provocadas por la penicilina se caracterizan por las reacciones alérgicas y siguen un curso de tipo similar al de la enfermedad del suero.

En los casos en que se emplea penicilina o levomicetina durante un largo período de tiempo (como en la sífilis o el tifus abdominal), puede observarse, entre otras complicaciones graves, el colapso.

Entre las reacciones alérgicas de origen medicamentoso se encuentran las dermatitis por contacto. Afecciones de este tipo se producen por la acción de la estreptomicina, entre el personal médico y los enfermos que están sometidos al tratamiento por estos preparados durante mucho tiempo. Con bastante frecuencia se han comenzado a registrar casos de manifestaciones alérgicas en las membranas mucosas, en forma de hiperemias, edemas del paladar y de la lengua; en los niños, los antibióticos de amplio espectro de acción provocan hiperemia de la región perianal y de la mucosa rectal.

En distintos países aumenta el número de casos de niños enfermos de neumonías estafilocócicas. Se admite, que, en parte, este fenómeno se debe a la aparición de formas resistentes de estafilococos. La enfermedad tiene tendencia a complicarse con abscesos, empiema, neumotórax y formación de quistes.

El empleo prolongado de los antibióticos puede condicionar la aparición de fenómenos de avitaminosis. Muchos análogos del ácido paraaminobenzoico poseen la propiedad de inhibir el desarrollo de las bacterias y, al mismo tiempo, no pueden ser utilizados con el carácter de preparados terapéuticos, ya que la mayoría de las vitaminas bacterianas bloqueadas son también indispensables para el organismo humano.

Se llevan a cabo investigaciones encaminadas al hallazgo de preparados antibacterianos, que bloqueasen únicamente las vitaminas bacterianas, sin afectar las vitaminas útiles al organismo.

En vista de la gran difusión que han alcanzado las bacterias patógenas resistentes a los antibióticos, se recomienda emplear tratamientos combinados junto con el empleo de nuevos antibióticos, respecto de los cuales aún no se hayan adaptado los agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas. Con objeto de impedir el desarrollo de formas resistentes de microorganismos, se prescriben preparados combinados, tales como penicilina-estreptomicina, eritromicina-oxitetraciclina, etc. Para la profilaxis de las candidosis se emplea la tetraciclina con nistatina.

Se ha demostrado que el tratamiento con antibióticos frena la génesis de la inmunidad y puede, incluso, paralizar la inmunogénesis.

De esta manera, los antibióticos, como preparados terapéuticos muy eficaces, deben emplearse de manera racional, pero teniendo en cuenta los posibles efectos nocivos que pueden provocar.

III

Microbiología especial

Cocos patógenos

Entre los cocos patógenos se cuentan los estafilococos, los estreptococos, los neumococos, los meningococos, los gonococos y otros. Todos ellos poseen la capacidad de provocar en el hombre procesos inflamatorios, que se acompañan de la formación de pus. De aquí que se les denomine cocos piógenos.

Existen varias formas de simbiosis de las bacterias cocáceas con el organismo humano. En la piel, las membranas mucosas y en las vías respiratorias habitan diferentes especies de estafilococos, estreptococos y otros cocos saprófitos y condicionalmente patógenos; en la faringe se conservan durante mucho tiempo los meningococos y, en el intestino, estreptococos fecales (enterococos). Al debilitarse la resistencia del organismo o cuando se producen lesiones de la piel o de las mucosas, los cocos penetran en los tejidos del organismo y provocan enfermedades.

El grado de organotropismo de los cocos patógenos no es uniforme. Es muy elevado en los neumococos, meningococos y gonococos y menos marcado en los estafilococos y estreptococos.

Los cocos pertenecen al orden de las Eubacteriales, familia de las Micrococaceae, Lactobacillaceae y Neisseriaceae.

ESTAFILOCOCOS

El estafilococo patógeno (Staphylococcus aureus) fue encontrado por R. Koch (1878); aislado del pus de un furúnculo por L. Pasteur (1880); descrito como agente etiológico de muchos procesos purulentos por A. Ogston (1881) y estudiado detenidamente por F. Rosenbach (1884).

Morfología. Los estafilococos poseen forma esférica. Sus dimensiones son de 0,8 a 1 micra de diámetro, disponiéndose en forma de acúmulos irregulares, que recuerdan los racimos de uva (fig. 78). En los frotis practicados de cultivos y de pus se encuentran cadenas cortas y, a veces, cocos en parejas y aislados. Bajo la influencia de factores físicos, químicos y biológicos (antibióticos), pueden aparecer en los cultivos de estafilococos formas esféricas grandes (formas L) y otras muy diminutas (formas G) e, incluso, formas filtrables. Los estafilococos no tienen flagelos, ni forman cápsulas, ni esporas. Son grampositivos (ver fig. 117, *1*). En los cultivos viejos, algunas células se colorean como gramnegativas.

Cultivo. Los estafilococos son aerobios o aerobios facultativos, multiplicándose bien en los medios nutricios ordinarios con un pH

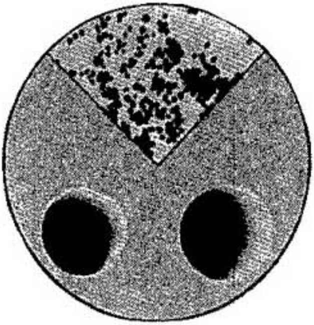


Fig. 78. Cultivo puro y colonias de estafilococos

entre 7,2 y 7,4, a la temperatura de 37°C. Los límites térmicos de su desarrollo son entre 10 y 45°C. A la temperatura ambiente, cuando están bien aireados y sometidos a la luz difusa, los estafilococos forman pigmentos dorados, blancos, amarillo limón y otros, que consisten de lipocromos. Los pigmentos no se disuelven en agua, pero se disuelven en éter, bencina, acetona, cloroformo y alcohol. La mejor formación de pigmentos tiene lugar cuando se les cultiva en agar lácteo y patata a la temperatura de 20-25°C.

En el agar en caldo de carne peptonado, los estafilococos crecen formando colonias convexas, de bordes regulares, de un diámetro de 1-2 a 2,5 milímetros (fig. 78). Cuando se investigan microscópicamente, las colonias ofrecen una estructura granujienta, con un centro compacto, mostrándose opacas. Su color depende del pigmento que elaboren las bacterias. Además de las formas típicas, los estafilococos dan lugar a formas de colonias R, G y L.

Cuando crecen en caldo de carne con peptona, los estafilococos forman un enturbiamiento difuso, del que termina formándose un precipitado. En algunos casos, cuando la aireacción es suficiente, los estafilococos crecen en forma de película en la superficie del caldo. Los estafilococos crecen bien en la patata y en el suero coagulado. En la gelatina puede observarse, generalmente, al cabo de 1-2 días, junto con un desarrollo abundante, la licuefacción del medio, a lo largo de la punción practicada en el mismo, llegando a formarse un embudo lleno de líquido, a los 4-5 días de cultivo. En el agar sangre, los estafilococos patógenos provocan la hemólisis. Los glóbulos rojos más sensibles a la hemotoxina de los estafilococos son los de conejo y de carnero.

Propiedades enzimáticas. Los estafilococos producen fermentos proteolíticos y sacarolíticos, no forman indol en los cultivos jóvenes, licuan la gelatina, coagulan la leche y, a veces, el suero sanguíneo, reducen los nitratos a nitritos, forman ureasa, catalasa, fosfatasa, amoníaco y ácido sulfhídrico. Fermentan la glucosa, la levulosa, la maltosa, la lactosa, la sacarosa, la manita y la glicerina, con formación de ácido.

Toxicogénesis. Los estafilococos patógenos producen exotoxinas, que se caracterizan por su acción letal, hemolítica y necrótica. En los filtrados de cultivos en caldo de estafilococos se encuentra enterotoxina, que, al ponerse en contacto con el tracto gastrointestinal, produce intoxicaciones alimenticias. Los estafilococos patógenos producen leucocidina, que destruye los leucocitos, provoca la muerte de los hematoblastos de la médula ósea y las células nerviosas. Además, los estafilococos tienen la propiedad de coagular el plasma sanguíneo. El carácter de la coagulación plasmática es estable y se emplea para la diferenciación de las especies patógenas de las no patógenas. La coagulasa es termorresistente y puede obtenerse de los cultivos de estafilococos.

Los estafilococos producen fibrinoquinasa, que, al agregarse a la sangre, activa la transformación del plasminógeno en plasmina (fibrinolisina), que produce fibrinólisis y la disolución de los coágulos sanguíneos.

Los estafilococos patógenos producen el fermento hialuronidasa, que desintegra el ácido hialurónico, que entra en la composición del tejido conectivo.

La coagulasa, la fibrinoquinasa, la lecitinasa, la hialuronidasa y la fosfatasa, forman parte de los enzimas que poseen propiedades agresivas. La lecitinasa destruye la cubierta defensora, lecitínica, de las partículas coloidales del substrato que se encuentra en los eritrocitos humanos, de carnero y de conejo. En los cultivos de estafilococos se ha encontrado también una substancia que impide la coagulación de la sangre. Este anticoagulante estafilocócico se forma en los exudados inflamatorios que aparecen en las afecciones estafilocócicas. En los filtrados de cultivos de estafilococos se han encontrado hemaglutininas, que condicionan la conglomeración de los eritrocitos de conejo. Los estafilococos virulentos deprimen la actividad fagocitaria de los leucocitos; las substancias que poseen esas cualidades se denominan antifaginas. Las antifaginas son termostables, resistiendo al calentamiento hasta de 80-90°C. La inmunización con antifaginas de las personas que padecen enfermedades estafilocócicas crónicas provoca la aparición en la sangre de aglutininas y opsoninas, específicas para la cepa correspondiente de estafilococo, así como de precipitinas que neutralizan las antifaginas.

La multiplicidad de las propiedades de la toxina estafilocócica indujo a algunos autores a afirmar que los estafilococos patógenos producen varias toxinas diferentes. Se han encontrado alfa y beta-hemolisinas. Muchos microbiólogos sostienen que los estafilococos patógenos, aislados de personas enfermas, producen alfa-hemolisina, mientras que los estafilococos que afectan a los animales, particularmente el agente etiológico de la mastitis de las vacas, generarían más frecuentemente beta-hemolisina.

También se han encontrado gamma y delta-hemolisinas, que se diferencian de las fracciones alfa y beta; una toxina eritrogénica, que provoca una afección semejante, por su cuadro clínico, a la escarlatina; una neurotoxina, que ataca selectivamente a las células nerviosas y otras.

Diversos autores consideran que la toxina estafilocócica, a pesar de la diversidad de sus manifestaciones, es, desde el punto de vista químico, una substancia homogénea. No obstante, esta cuestión sigue siendo discutible y no se halla resuelta definitivamente.

La toxina estafilocócica, neutralizada con 0,3 a 0,5% de formalina, a la temperatura de 37°C, durante 7-28 días, provoca, cuando se la inyecta parenteralmente a las personas o a los animales, la formación de una antitoxina específica, capaz de reaccionar con la toxina.

Estructura antigénica. De las suspensiones de estafilococos se han obtenido los polisacáridos A y B, mediante su tratamiento alterno en medio ácido y alcalino, después de la separación de las proteínas con ácido tricloracético.

El polisacárido A se ha obtenido de las cepas patógenas, aisladas de enfermos de septicemia, furunculosis, osteomielitis, conjuntivitis aguda y otras afecciones. El polisacárido B se encuentra en las cepas avirulentas, no patógenas. Los polisacáridos A y B se diferencian entre sí, no sólo por sus reacciones serológicas, sino también por su composición química.

En estos últimos años se ha obtenido el antígeno C, que contiene un polisacárido especial. Los polisacáridos estafilocócicos poseen una especificidad de tipo muy acusada e, incluso, a diluciones de 1:1.000.000 dan una reacción de precipitación perfectamente visible. El antígeno proteínico es común para todas las especies y tipos de estafilococos.

Mediante las reacciones de aglutinación y de precipitación se ha demostrado la existencia de 3 tipos de estafilococos (I, II y III); no obstante, una gran parte de los cultivos no son susceptibles para la determinación de su tipo. Los trabajos de estos últimos tiempos han demostrado la existencia de 15 antígenos tipoespecíficos de estafilocócos (a, b, c, etc.).

Clasificación. Los estafilococos se clasifican, por su capacidad para formar pigmentos en: a) estafilococo dorado (Staphylococcus aureus); b) estafilococo blanco (Staphylococcus albus) (F. Rosenbach, 1884); c) estafilococo amarillo limón (Staphylococcus citreus) (Passe, 1885).

Sin embargo, esta clasificación es unilateral, ya que refleja la calidad de los estafilococos solamente por un carácter, el de la pigmentogénesis, que no siempre coincide con la patogenicidad.

Por su grado de patogenicidad, J. Gross divide los estafilococos en:

1) estafilococos patógenos incondicionales, que provocan la hemólisis en agar-sangre, que contiene 5% de suspensión de glóbulos rojos de conejo o de carnero; al sembrar estos estafilococos en plasma citratado de sangre de conejo lo coagulan en el curso de 1-2 horas, y provocan la necrosis de la piel de los conejos, si se les inyecta intracutáneamente el cultivo.

2) estafilococos condicionalmente patógenos, que producen una hemólisis poco pronunciada en el agar con 5% de sangre de conejo o de carnero. La coagulación del plasma citratado tiene lugar al cabo de 6 horas o más y, cuando se les inyecta intracutáneamente, provocan un proceso inflamatorio insignificante en forma de hiperemia e infiltración.

3) estafilococos saprófitos (habitantes de la superficie cutánea y del medio externo), que no producen hemólisis, no coagulan el plasma citratado y, cuando se inyectan intracutáneamente a los conejos, no les produce lesión alguna.

Esta clasificación también es relativa, ya que las manifestaciones patológicas, provocadas por los estafilococos, dependen no sólo de sus propiedades biológicas, sino también del estado del macroorganismo, de su resistencia y reactividad.

D. Bergey admite en el género Staphylococcus (familia de las Micrococcaceae) 2 especies: Staphylococcus aureus y Staphylococcus epidermidis (agente de las lesiones cutáneas y de las mucosas del hombre y de los animales). El Staphylococcus epidermidis tiene el tamaño de 0,5-0,6 micras de diámetro, se dispone aisladamente, en parejas o en acúmulos irregulares. A diferencia del estafilococo dorado, no fermenta la manita (tabla Nº 14).

Tabla 14

Diferenciación de los estafilococos patógenos

	Staph. aureus	Staph epidermidis
Fermentación de la manita	+	∓
Formación de:		
pigmento	dorado, amarillo limón, blanco porcelana	blanco porcelana
alfa hemolisina	+	∓
hialuronidasa	+	∓
fibrinoquinasa	+	—

Signos convencionales: +, es fermentación de la manita, formación de hemolisina, hialuronidasa y fibrinoquinasa; ∓, significa que no fermenta o fermenta raras veces la manita, no produce fibrinoquinasa o forma raras veces hemolisina e hialuronidasa.

En relación con el fago, se han aislado cerca de 40 tipos de estafilococos. Algunas especies de la familia de las Micrococcaceae son rigurosamente anaerobias. El Peptococcus niger, el Peptococcus anaerobius, el Peptococcus asaccharolyticus y otros, son, generalmente, patógenos condicionales para el hombre, habitando en la mucosa de la cavidad bucal, del intestino, de las vías urinarias y otros lugares del organismo humano. En las personas debilitadas y en los enfermos que padecen afecciones crónicas, los micrococos anaerobios pueden provocar diferentes enfermedades y complicaciones.

Resistencia. Los estafilococos se caracterizan por su resistencia, relativamente elevada, a la desecación, la congelación, la acción de las radiaciones solares y las substancias químicas. En estado de desecación conservan su vitalidad durante más de 6 meses. La congelación y descongelación repetidas no causan la muerte de los estafilococos. Tampoco mueren estas bacterias por la acción de los rayos solares directos que actúan durante muchos horas. Los estafilococos pueden soportar el calentamiento hasta 70°C durante más de una hora. A la temperatura de 80°C mueren al cabo de 10-60 minutos y, a la de la ebullición, inmediatamente. Las soluciones de fenol al 5% producen la muerte de los estafilococos en el término de 15-30 minutos. Los estafilococos son muy susceptibles a algunos colorantes de anilina, sobre todo, al verde brillante, que se emplea para el tratamiento de las afecciones purulentas superficiales de la piel, producidas por estas bacterias.

Patogenicidad para los animales. Son susceptibles a los estafilococos patógenos los caballos, el ganado vacuno y cabrío, los cerdos y, entre los animales experimentales, los conejos, los ratones blancos y los gatos pequeños.

Después de la inyección intracutánea de cultivos de estafilococos patógenos a los conejos aparece una inflamación y, más tarde, una necrosis de la piel. Si se inocula intravenosamente a un conejo filtrado de cultivo de estafilococos, se observa en el animal el cuadro de una intoxicación aguda, de la que muere en el término de algunos minutos, con fenómenos de excitación motora, perturbaciones respiratorias, convulsiones, parálisis de las extremidades posteriores, a veces diarreas y expulsión de orina. La muerte se produce a consecuencia del colapso.

En los gatos pequeños, a los que se administra por vía bucal o se les inyectan intraperitonealmente estafilococos patógenos o sus toxinas, se observan vómitos, diarrea y debilidad. Las perturbaciones de las funciones del tracto digestivo están condicionadas por la acción de la enterotoxina, que se diferencia de otras fracciones de la toxina estafilocócica por su termoestabilidad, ya que no se destruye cuando se la mantiene a 100° C durante 30 minutos. La prueba más segura de la enterotoxina consiste en su inyección intravenosa a gatos adultos.

Patogénesis y enfermedad humana. Los estafilococos penetran en el organismo a través del tegumento cutáneo y de las mucosas. La septicemia estafilocócica se produce como resultado de haber vencido este agente infeccioso las barreras linfáticas y haber llegado hasta la sangre. En la patogénesis de las enfermedades provocadas por los estafilococos desempeñan un determinado papel, tanto la exotoxina, como las propias células bacterianas. Por consiguiente, las enfermedades estafilocócicas deben considerarse como toxicoinfecciones.

En la patogénesis de las enfermedades estafilocócicas tiene gran importancia, también, el estado de alergia, que, en muchos casos, constituye la causa de formas clínicas muy graves de infecciones estafilocócicas, que no ceden al tratamiento.

Los estafilococos patógenos provocan en el hombre toda una serie de afecciones circunscritas: hidroadenitis, abscesos, panadizo, blefaritis, furúnculos, carbunco, periostitis, osteomielitis, foliculitis, sicosis, dermatitis, eczemas, piodermitis crónicas, peritonitis, meningitis, apendicitis y colecistitis.

La aparición de las afecciones purulentas de la piel y la furunculosis está favorecida por la diabetes sacarina, las avitaminosis, la distrofia alimenticia, las sudoraciones profusas, los pequeños traumatismos de la piel de carácter profesional, así como las irritaciones producidas en la piel por substancias químicas.

En muchos casos, los estafilococos condicionan infecciones secundarias después de la viruela, la gripe, las heridas infectadas, así como las supuraciones postoperatorias. Presentan una extremada gravedad, sobre todo, las sepsis y las neumonías estafilocócicas de los niños. Al utilizar productos alimenticios (queso, requesón, leche, tortas, pasteles, helados, etc.) contaminados con estafilococos patógenos, se pueden producir intoxicaciones alimenticias.

Los estafilococos desempeñan un importante papel en las infecciones mixtas: se les encuentra, junto a los estreptococos, en las heridas infectadas, en la difteria, la tuberculosis, la actinomicosis, las anginas, la gripe y otras enfermedades agudas de las vías respiratorias.

Inmunidad. Se considera como un rasgo característico de las infecciones estafilocócicas su tendencia a presentar un curso crónico, indolente y con recidivas. Esta peculiaridad permite afirmar que la inmunidad postinfecciosa, en los casos de afecciones estafilocócicas, se caracteriza por su debilidad y poca duración.

La inmunidad en los casos de enfermedades estafilocócicas está vinculada a la fagocitosis y a la presencia de anticuerpos (antitoxinas, precipitinas, opsoninas y aglutininas).

El proceso inflamatorio condiciona una fijación de los estafilococos en el lugar de su penetración y dificulta su propagación por todo el organismo. En el foco inflamatorio, los estafilococos sufren la fagocitosis. La neutralización de la toxina estafilocócica por la antitoxina constituye un importante factor en el complejo general de la inmunidad. A consecuencia de la permeabilidad de los capilares, la antitoxina pasa desde la sangre a la zona de inflamación y neutraliza la toxina formada por los estafilococos. De esta manera los factores fagocitario y humoral se encuentran en íntima unidad en su acción defensiva.

Diagnóstico de laboratorio. Para la investigación pueden utilizarse el pus, las secreciones de las mucosas, los esputos, la orina, la sangre, los productos alimenticios (queso, requesón, leche, pasteles, tortas, cremas y otros), las masas de vómitos, el agua de lavados y las deposiciones.

Las investigaciones tienen por objeto demostrar la presencia de estafilococos patógenos. Como quiera que en la naturaleza se hallan muy difundidas las cepas no patógenas, la toma del material destinado a la investigación debe hacerse siguiendo determinadas reglas.

Las investigaciones deben comprender la determinación de las propiedades fundamentales que condicionan los caracteres morfológicos, culturales y bioquímicos típicos de los estafilococos aislados, así como su virulencia. Para estos fines se hacen frotis con el pus, que se tiñen por el método de Gram y siembras en agar-sangre y en agar de caldo peptonado, adicionado de cristal violeta. En los casos de septicemias se efectúa la siembra de la sangre en caldo azucarado. El cultivo puro que se obtenga, se utiliza para determinar su capacidad hemolítica (siembra en cápsula de Petri con agar-sangre), capacidad coagulante del plasma (siembra en plasma sanguíneo citratado de conejo) y para formar hialuronidasa. La virulencia se investiga mediante la inyección intracutánea a los conejos de 400 millones de cuerpos microbianos, con lo cual, pasadas 24-48 horas, aparece una necrosis en el lugar de la inyección. Hay también que tener en cuenta la formación de pigmento por el cultivo aislado. La determinación del serotipo y del fagotipo se hace con el objeto de averiguar las fuentes de la infección y, en particular, para aclarar la causa de los brotes sépticos en las casas de maternidad o de las intoxicaciones alimenticias. Con objeto de poder prescribir un tratamiento racional, se determina la sensibilidad a los antibióticos.

En los casos en que se trate de intoxicaciones alimenticias, se investiga el cultivo de estafilococo en cuanto a su capacidad para formar enterotoxina, mediante la inyección intravenosa de sus filtrados a gatos adultos. Para la investigación de los estafilococos de origen animal, cuando la causa de la intoxicación sea la leche de vaca enferma de mastitis, se hace la comprobación, mediante la determinación directa de la formación de toxina, por parte del cultivo en cuestión, obtenido en medio adicioanado de almidón.

Tratamiento. En los casos de afecciones estafilocócicas se emplean antibióticos (penicilina, fenoximetilpenicilina, clortetraciclina, tetraciclina, gramicidina, microcida, sanasina y otros) y preparados del grupo de las sulfamidas (norsulfazol, sulfazina, etc.). En el tratamiento de los enfermos que padecen afecciones estafilocócicas, se debe tener en cuenta la necesidad de liquidar la intoxicación e incrementar las fuerzas defensivas del organismo.

En los procesos purulentos crónicos, producidos por estafilococos, está indicado un tratamiento específico: autovacunas, anatoxina estafilocócica, fagos antiestafilocócicos, suero antitóxico y difago, que consta de fago antiestafilocócico y fago antiestreptocócico.

Los estafilococos engendran formas resistentes a las sulfamidas, los antibióticos y el bacteriófago, lo que ha condicionado una amplia difusión de la infección estafilocócica. Esta propiedad de la variabilidad tiene una gran importancia para el tratamiento de las enfermedades purulentas estafilocócicas, con cuyo fin la industria farmacéutica produce preparados semisintéticos de penicilina y de tetraciclina de gran eficacia.

Profilaxis. Entre las medidas generales se encuentran: mejoramiento sanitario de las condiciones de trabajo y de vida, liquidación de la insuficiencia vitamínica, prevención de los traumatismos y de las sudoraciones profusas, la observación de las exigencias sanitario-higiénicas en las casas de maternidad, los departamentos quirúrgicos, las instituciones infantiles, en la industria y, sobre todo, en las fábricas de conservas, el mantenimiento de la limpieza corporal, practicando el lavado frecuente de las manos con agua caliente y jabón, etc.

En los departamentos hospitalarios (secciones de Cirugía, casas de maternidad) es preciso realizar sistemáticamente la desinfección y la investigación bacteriológica del personal, con el fin de descubrir los casos de portadores de estafilococos patógenos, resistentes a los antibióticos.

Para la profilaxis de las piodermitis en las empresas industriales se emplean pomadas y pastas protectoras. Para tratar los microtraumatismos, además de la tintura de yodo y de las soluciones alcohólicas de colorantes de anilina, se suelen emplear líquidos que secan en el término de 1 a 2 minutos y forman una película elástica, que defiende la superficie de la herida contra la suciedad y la contaminación. En algunos casos se puede recomendar la profilaxis específica, mediante la inmunización con anatoxina estafilocócica de los individuos que se hallen expuestos a traumatismos frecuentes.

ESTREPTOCOCOS

El estreptococo patógeno (Streptococcus pyogenes) fue hallado en los tejidos, en casos de erisipela y de heridas infectadas, por T. Billroth (1874); de sepsis por L. Pasteur y sus colaboradores (1880); fue

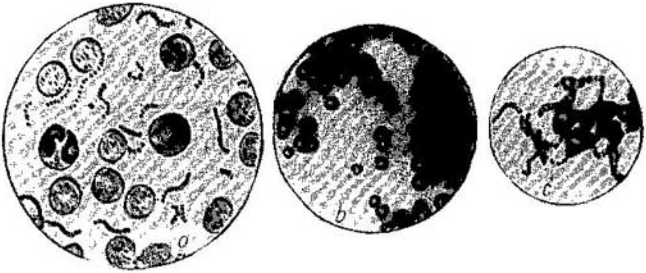


Fig. 79. Estreptococos:
a — disposición de las células bacterianas en el pus; *b* — colonias de estreptococo hemolítico en agar-sangre; *c* — frotis de cultivo en caldo

descrito, al estudiar los procesos purulentos por A. Ogston (1881); obtenido en cultivo puro, en un caso de erisipela, por F. Fehleisen (1883) y aislado del pus por F. Rosenbach (1884). Los estreptococos forman parte de la familia de las Lactobacillaceae.

Morfología. Los estreptococos tienen forma esférica, con un diámetro de 0,6 a 1 micra y se disponen en cadenas (fig. 79, *a*); son inmóviles (hay algunos movibles), no forman esporas y, algunas especies, poseen cápsulas. Son grampositivos. En los frotis de cultivos, en medios de cultivo sólidos, los estreptococos se disponen, preferentemente, en parejas o en cadenas cortas, mientras que en los frotis, hechos de cultivo en caldo, se les encuentra en cadenas largas o en acúmulos (fig. 79, *c*).

Cultivo. Los estreptococos son aerobios o earobios facultativos; algunos variedades son anaerobios. La temperatura óptima para su crecimiento es de 37° C y los límites extremos de su desarrollo se encuentran entre 20 y 40° C (para el enterococo es de 10-45°).

En el agar en caldo peptonado sencillo crecen con dificultad, pero se cultivan bien en agar azucarado, agar-sangre, agar-suero y agar con líquido ascítico y en caldo, con un pH del medio entre 7,2 y 7,6. En los medios sólidos forman colonias pequeñas (0,5-1,0 mm de diámetro), turbias, grises o blanco-grisáceas, granujientas, poco marcadas. En el agar-sangre pueden provocar hemólisis, según la especie de estreptococo (fig. 79, *b*), o la formación de una coloración verdosa alrededor de la colonia, de un diámetro de 1-2 mm, a consecuencia de la transformación de la hemoglobina en metahemoglobina o pueden no causar modificación alguna de los eritrocitos. En el caldo azucarado crecen formando un precipitado, que se adhiere a las paredes o al fondo del tubo, pero raras veces provocan el enturbiamiento del caldo.

Propiedades enzimáticas. Los estreptococos patógenos no poseen propiedades proteolíticas, no liquidan la gelatina, ni reducen los nitratos a nitritos. Coagulan la leche, disuelven la fibrina, fermentan la glucosa, la maltosa, la lactosa, la sacarosa, la manita (no siempre), desintegran la salicina e hidrolizan la trehalosa con formación de ácido.

Toxicogénesis. Los estreptococos patógenos forman diferentes exotoxinas, que se distinguen por su tipo de acción:

1) Hemolisina (hemotoxina, estreptolisina), que se inactiva a 55° C durante 30 minutos; produce la destrucción de los eritrocitos y, cuando se la inyecta *intravenosamente* a los conejos, les produce hemoglobinemia y hematuria.

2) Leucocidina, que destruye los leucocitos, se encuentra en las cepas muy virulentas y se inactiva a 70° C.

3) Necrotoxina, que produce necrosis, cuando se la inyecta intracutáneamente a los conejos. También posee propiedades necrotizantes, en relación con otros tejidos, sobre todo con las células hepáticas.

4) Toxina letal, que condiciona la rápida muerte de los conejos y de los ratones blancos, cuando se les inyecta intravenosamente.

5) Toxina eritrogénica, que tiene la propiedad de provocar reacciones inflamatorias en las personas, cuya sangre carece de antitoxinas.

Los estreptococos patógenos forman, además, los siguientes fermentos agresivos: hialuronidasa, gracias a cuya acción penetran los gérmenes en los órganos y los tejidos del animal afectado, así como fibrinoquinasa, desoxirribonucleasa, ribonucleasa, proteinasa, amilasa, lipasa y difosfopiridinnucleotidasa.

Los fagos de los estreptococos tienen la propiedad de provocar transducción y pueden ser la causa de un incremento de la toxigenicidad de las corinebacterias diftéricas y del aumento de la virulencia de otros microorganismos, que se encuentren en asociación con los estreptococos.

Las propiedades patógenas de los estreptococos, junto a su exotoxina y a los fermentos agresivos, se hallan condicionadas por endotoxinas, que se caracterizan por su termostabilidad y por su acción específica.

Estructura antigénica. El estudio de la estructura antigénica de los estreptococos se basa en los datos obtenidos mediante investigaciones serológicas. F. Griffits utilizó, con estos fines, la reacción de aglutinación de los estreptococos. R. Lancefield empleó la reacción de precipitación con extracto del precipitado de cultivos en caldo.

De los estreptococos se han obtenido 4 fracciones antigénicas: dos proteínicas tipoespecíficas (substancias M y T), otra específica de grupo, de carácter polisacárido (substancia C) y una nucleoproteínica (substancia P). La substancia M es una proteína, a la que se encuentran vinculadas la especificidad de tipo, la virulencia y la inmunogenicidad. En la substancia T se contienen los antígenos O, K y L. La substancia C es un polisacárido, común a todos los grupos de estreptococos hemolíticos. La substancia P es una fracción nucleoproteínica, no específica para los estreptococos hemolíticos, que contiene nucleoproteidos, comunes a otros grupos de estreptococos, así como de neumococos y estafilococos.

Los estreptococos del grupo A y, en parte, también los de los grupos C y G, contienen antígenos extracelulares: la estreptolisina O, que es una proteína que provoca la hemólisis de los eritrocitos, y la estreptolisina S, que consta de un complejo lipidoproteínico, que también posee la propiedad de hemolizar.

Con ayuda de la reacción de precipitación, basada en la determinación de los hidratos de carbono grupoespecíficos, se han diferenciado los estreptococos en 17 grupos, que provocan diversas reacciones en el hombre y en los animales (tabla № 15).

F. Griffits encontró entre los estreptococos hemolíticos, aislados de personas enfermas, 51 tipos serológicos, 47 de los cuales consideró como pertenecientes al grupo A, los tipos 7, 20 y 21, al grupo C y el tipo 16, al grupo G.

Clasificación. La antigua clasificación (H. Schottmüller, M. Braun y otros) estaba basada en el comportamiento de los estreptococos en el agar-sangre. De acuerdo con esa clasificación, todos los estreptococos se dividían en: 1) Streptococcus haemolyticus (β): el estreptococo hemolítico; 2) Streptococcus viridans (α): el estreptococo verdoso; 3) Streptococcus viridans (α_1), que provoca la formación de una zona de hemólisis turbia y menos pronunciada que la α-hemólisis; 4) Streptococcus anhaemolyticus (γ): estreptococo no hemolítico.

D. Bergey divide los estreptococos en 3 grupos: 1) estreptococos piógenos (Str. pyogenes, Str. equisimilis, Str. zooepidemicus, Str. equi, Str. dysgalacticae, Str. sanguis, Str. anginosus y Str. agalactiae);

2) estreptococos verdosos (Str. acidominimus, Str. salivarius, Str. mitis, Str. bovis, Str. equinus, Str. thermophilus, Str. uberis, Str. faecalis y Str. durans);

3) Estreptococos ácido-lácticos (Str. lactis. Str. cremoris).

La clasificación actual está basada en el principio de la existencia de antígenos polisacáridos grupoespecíficos, cuya presencia permite subdividir todos los estreptococos en grupos, de los cuales presentan interés, principalmente, los grupos A, B, C y D.

En patología infecciosa, la mayor importancia la tiene el grupo A, que incluye 47 tipos de estreptococos hemolíticos, obtenidos de enfermos y de la nasofaringe de personas sanas. Estos tipos de estrep-

Tabla 15

Enfermedades provocadas por estreptococos de diferentes grupos

Grupo	Enfermedad que provocan	Lugar en que habitan
A	La mayoría de las afecciones estreptocócicas humanas	Organismo humano
B	Mastitis de las vacas. Infecciones puerperales humanas y sepsis de los recién nacidos	Organismo de las vacas. Vías genitales humanas
C	Enfermedades de diferentes especies de animales. Infecciones de las vías respiratorias humanas, de curso leve	Distintas especies de animales. Vías respiratorias superiores del hombre
D	Infecciones de las vías genitourinarias humanas. Endocarditis. Infecciones de las heridas	Productos lácteos. Intestino del hombre y de los animales
E	Enfermedades de los cerdos y vacas	Cerdos y vacas
F	Infecciones respiratorias del hombre. Endocarditis	Vías respiratorias superiores del hombre
G	Infecciones respiratorias leves del hombre. Infecciones de las vías genitales de los perros	Vías respiratorias superiores del hombre. Perros
H	Endocarditis	Vías respiratorias superiores del hombre
K	Endocarditis	Vías respiratorias superiores del hombre
L	Infecciones de las vías genitales del perro	Perros
M	Infecciones del aparato genital del perro	Perros
N	Endocarditis	»
O	»	Productos lácteos
P	Desconocidas	Gallinas. Cerdos
Q	Desconocidas	Intestino humano
R	Desconocidas	» »
S	Desconocidas	» »

tococos producen la hemólisis de los eritrocitos, generan toxinas solubles, no crecen en caldo con 40% de bilis, ni en agar-bilis-sangre; fermentan, casi siempre, la lactosa y la salicina y, de manera constante, la trehalosa, no fermentan la sorbita, fermentan muy raramente la rafinosa y la inulina y no fermentan la glicerina. Se les encuentra en los casos de anginas, de escarlatina, de erisipela y de otros procesos inflamatorios.

Los enterococos (Streptococcus faecalis, Str. faecium, Str. durans) se presentan en forma de células ovoides, polimorfas, dispuestas en parejas o en cadenas cortas. Algunos cocos tienen forma oval o lanceolada, semejante a la de los neumococos. Tienen un diámetro de 0,5 a 1.0 micra. Existen variedades que liquidan la gelatina (Streptococcus faecalis, var. liquefaciens) y, también, hemolíticas (Streptococcus faecalis, var. zymogenes). Por su estructura antigénica, los enterococos se dividen en 6 grupos 0, entre los que se cuentan cepas que contienen antígenos C (antígenos capsulares). Algunos tipos de enterococos y de estreptococos ácido-lácticos, poseen idénticos antígenos. En los medios nutricios sólidos, los enterococos se desarrollan formando una película delgada de bordes lisos. En caldo azucarado crecen formando enturbiamiento y precipitado. Algunos enterococos poseen movilidad activa. Ciertas cepas producen un pigmento amarillo y los enterococos patógenos elaboran fibrinoquinasa. Estas bacterias crecen a temperaturas situadas entre los límites de 10 y 45° C. Los enterococos son resistentes a temperaturas elevadas (30 minutos a 60° C); crecen en caldo que contiene hasta 6,5% de sal común, con un pH de 9,6, así como en agar-sangre con 40% de bilis o la cantidad equivalente de sales biliares. Los enterococos fermentan, con producción de ácido, la glucosa, maltosa, lactosa, manita, trehalosa e inulina, descomponen la salicina, reducen y coagulan la leche con tornasol y 0,1% de azul de metileno. Los caracteres que distinguen a los enterococos de otros estreptococos son el amplio margen de las temperaturas a las cuales se multiplican (10-45°), su resistencia a las elevadas concentraciones de sal común (pH del medio 9.6), a la penicilina (algunas cepas crecen en medios que contienen 0,5-1 UA de antibiótico por cada ml de medio). Todos los enterococos descarboxilan la tirosina.

Los enterococos habitan en el intestino delgado y grueso del hombre y de los animales de sangre caliente; poseen propiedades antagonistas respecto a las bacterias de la disentería, del tifus abdominal y los paratifus, así como también de la E. coli. En el intestino de los niños existe mayor cantidad de enterococos que de E. coli. En los casos en que se origina una disbacteriosis, los enterococos se encuentran en las afecciones del duodeno, de la vesícula biliar y de las vías urinarias. El hallazgo de enterococos sirve de criterio para establecer la contaminación con heces fecales del agua potable, de las aguas residuales, de los productos alimenticis, etc.

Ofrecen interés los α-estreptococos (grupo viridans), que provocan en el agar-sangre la hemometamorfosis (enverdecimiento del medio), no forman hemolisinas solubles, fermentan, por lo general, la rafinosa, no fermentan la manita, se eliminan constantemente de la cavidad bucal y de la faringe de las personas sanas y poseen una débil virulencia para el hombre y los animales. Los estreptococos verdificantes se encuentran en casos de lesiones purulentas e inflamatorias de los dientes y de las encías, provocando endocarditis subaguda.

Los estreptococos anaerobios (Peptostreptococcus putridus, Peptostreptococcus anaerobius y otros) son los agentes etiológicos de enfermedades puerperales sépticas graves (sepsis puerperal), aislándoseles en los casos de afecciones purulentas y gangrenosas, que despiden un olor pútrido.

Resistencia. Los estreptococos se conservan largo tiempo a bajas temperaturas, son resistentes a la desecación y se mantienen vivos, durante meses, en el pus y en los esputos. A 70°C sucumben en el término de una hora. La solución de fenol al 3-5% provoca la muerte de los estreptococos en el plazo de 15 minutos.

Patogenicidad para los animales. Son susceptibles a los estreptococos patógenos el ganado vacuno y los caballos y, entre los animales de laboratorio, los conejos y los ratones blancos.

Para determinar la virulencia de los estreptococos se practica la inoculación mediante la aplicación, en fricciones, de suspensiones del cultivo aislado, en una zona escarificada de la oreja o del dorso del conejo, con lo cual se provoca una lesión de la piel, en forma de inflamación local, con enrojecimiento y edematización. Si los estreptococos patógenos se inyectan intravenosamente, se produce una septicemia o aparecen lesiones electivas de los pulmones, el hígado, los riñones y las articulaciones.

Patogénesis y enfermedad humana. La patogénesis de la infección estreptocócica se determina, tanto por la acción de la exotoxina como por las propias bacterias. Para la evolución del proceso estreptocócico, tiene una gran importancia la reactividad del organismo y su sensibilización previa. Tales enfermedades, como las endocarditis, las poliartritis, las sinusitis maxilares, las tonsilitis crónicas, a la erisipela y otras, dependen del estado del organismo, de su reactividad modificada, de la hiperergia, que, en muchos casos, se conserva durante largo tiempo y constituye la condición fundamental para el desarrollo de las enfermedades estreptocócicas de curso crónico.

En los casos de contaminación exógena, los estreptococos penetran en el organismo humano desde el exterior (de enfermos, de animales, de productos alimenticios y de objetos infectados), a través de los tegumentos cutáneos o mucosas lesionados, así como también pueden llegar hasta el intestino con los alimentos. La vía fundamental de contaminación con los estreptococos es por medio de gotitas aéreas. En la infección endógena, los estreptococos, habitantes del organismo humano, pueden transformarse de patógenos condicionales en patógenos, al debilitarse la resistencia natural de aquél. Penetrando en la profundidad de los tejidos provocan procesos inflamatorios purulentos "locales": estreptodermitis, abscesos, flemones, linfadenitis, linfangitis, cistitis, pielitis, colecistitis y peritonitis. Entre las enfermedades, provocadas por los estreptococos, se cuentan la inflamación erisipeloide o erisipela (inflamación de las vías linfáticas cutáneas) y la angina (inflamación de las mucosas del velo del paladar y de las amígdalas). Cuando penetran en la corriente circulatoria, los estreptococos condicionan el desarrollo de procesos sépticos, que siguen un curso grave. Estos microorganismos, con más frecuencia que otros, son agentes etiológicos de la sepsis puerperal. Más adelante trataremos de la importancia que tiene el estreptococo en la escarlatina.

Los estreptococos provocan infecciones secundarias en la difteria, la viruela, la tos ferina, el sarampión y otras enfermedades. En la tonsilitis crónica se consideran, como agentes etiológicos, el estreptococo verdificante y los adenovirus.

En tiempos de guerra, al contaminar la superficiede las heridas, se convierten los estreptococos en la causa de la supuración de las mismas y de la formación de abscesos, de flemones y de la sepsis traumática.

Inmunidad. La inmunidad postinfecciosa se distingue, en las enfermedades estreptocócicas, por su poca intensidad y corta duración. Como resultado de la sensibilización del organismo se desarrollan recidivas de la erisipela, se repite, con frecuencia, en algunas personas, la inflamación de las amígdalas (anginas), las dermatitis, las periostitis y las osteomielitis. Esto se explica, por una parte, por la débil capacidad inmunógena de los estreptococos y por su elevado contenido en alergenos y, por otra parte, por la existencia de una gran cantidad de tipos, contra los cuales no se produce una inmunidad cruzada.

Por su carácter, la inmunidad, en los casos de enfermedades estreptocócicas, es antiinfecciosa y está ligada a factores antitóxicos y antibacterianos. Las antitoxinas neutralizan la toxina estreptocócica y condicionan, junto con las opsoninas, el incremento de la fagocitosis.

Diagnóstico de laboratorio. Se utiliza para la investigación el contenido de los focos purulentos de la superficie de las heridas, los exudados inflamatorios, las falsas membranas de las amígdalas, la sangre, la orina y los productos alimenticios. Lo mismo que en el caso de las infecciones estafilocócicas se lleva a cabo: la investigación microscópica de los frotis del pus; la siembra del material que se investiga en cápsulas de Petri con agar-sangre; cuando haya sospechas de sepsis, se siembra la sangre en caldo glucosado. Se obtiene cultivo puro y se identifica. La determinación de la virulencia se practica mediante la inyección intracutánea a los conejos de 200-400 millones de cuerpos bacterianos, estableciendo la toxicogenicidad por la inyección intracutánea del filtrado de cultivo en caldo a los conejos.

Además, se determina el grupo y el tipo a que pertenece el estreptococo aislado y su resistencia a los preparados medicamentosos que se emplean. En las endocarditis suele haber pocas bacterias en la sangre, en la que aparecen periódicamente, por lo que es necesario sembrar, en varios matraces con caldo glucosado, grandes cantidades de sangre (20-50 ml), tomando ésta, dentro de lo posible, durante el período de ascenso de la temperatura del enfermo. En los enfermos con sepsis crónica se puede investigar el centrifugado de orina y hacer siembras con el mismo, para intentar obtener cultivos puros.

Tratamiento. Generalmente se emplea la penicilina; si se trata de formas de estreptococos resistentes a la penicilina, se prescribe la estreptomicina, la tetraciclina o la eritromicina. En los procesos crónicos se recomienda la vacunoterapia (autovacunas y polivacunas) y la fagoterapia.

Para el tratamiento de las enfermedades provocadas por estreptococos β-hemolíticos de los grupos A, C, G, H y los α-estreptococos (endocarditis), se emplean en algunos países, junto a los antibióticos y las sulfamidas, también sueros antiestreptocócicos antiinfecciosos (antitóxicos y antibacterianos).

Profilaxis. Se evitan las enfermedades estreptocócicas mediante la ejecución de medidas generales sanitario-higiénicas en las empresas, en las instituciones infantiles, en las casas de maternidad, en las secciones quirúrgicas de los hospitales, en la industria de productos alimenticios, en los trabajos agrícolas y en las condiciones de la vida doméstica ordinaria.

Con bastante frecuencia, con objeto de impedir la aparición de procesos supurados, los cirujanos, los ginecólogos, los otorrinolaringólogos y los médicos de otras especialidades, utilizan la penicilina durante el período preoperatorio, durante la operación y después de ésta.

Tiene una gran importancia el mejoramiento sanitario de las condiciones de trabajo y de la vida diaria, la elevación de la cultura general de la población y el cumplimiento de las medidas de higiene individual.

A consecuencia de las débiles propiedades inmunogénicas de los estreptococos y de la abundancia de tipos que hay entre ellos, que no tienen la propiedad de provocar una inmunidad cruzada, no está resuelto aún el problema de la profilaxis específica de las enfermedades estreptocócicas.

Papel del estreptococo en la etiología de la escarlatina.

La escarlatina es una de las enfermedades que se conocen desde hace mucho tiempo y que están muy difundidas a pesar de que hasta la actualidad no esté resuelto el problema de su etiología. Se han propuesto cuatro diferentes teorías: estreptocócica, alérgica, virólica y combinada (virus-estreptocócica). La teoría que más ha atraído la atención de los investigadores y de los médicos prácticos ha sido la teoría estreptocócica.

En 1902 G. Gabrichevski llamó la atención por vez primera acerca del papel etiológico del estreptococo hemolítico en la escarlatina. Este autor pudo aislar, casi siempre, estreptococos hemolíticos de la cavidad bucal de los enfermos de escarlatina y de la sangre del corazón de los fallecidos a causa de la misma. En 1907 G. Gabrichevski preparó una vacuna de cultivos muertos de estreptococos hemolíticos escarlatinosos, que empleó en gran escala para la vacunación de las personas.

En 1905, I. Savchenko obtuvo toxina de cultivos estreptococos escarlatinosos y la utilizó para hacer la hiperinmunización de caballos. Este suero antitóxico, antiescarlatinoso fue utilizado con éxito para el tratamiento de los enfermos de escarlatina.

Los datos de G. Gabrichevski y de I. Savchenko acerca de la teoría estreptocócica de la escarlatina fueron corroborados en las investigaciones de los esposos G. F. Dick y G. H. Dick en 1923-1924 y de muchos otros investigadores.

En defensa de la etiología estreptocócica de la escarlatina existen los siguientes argumentos: 1) en la cavidad bucal de las personas, enfermas de escarlatina se encuentran, en el 100% de los casos, estreptococos hemolíticos, aglutinables por el suero de los convalecientes; 2) la toxina escarlatinosa provoca, cuando se la inyecta subcutáneamente a personas susceptibles (voluntarios), y, en muchos casos, en los vacunados, una erupción característica en la piel, vómitos, fiebre, angina y otros síntomas de la escarlatina; 3) si se inyecta intracutáneamente toxina a niños susceptibles, aparece en éstos una reacción local, bajo la forma de enrojecimiento y edematización (reacción de Dick); en los convalecientes y en los niños inmunes contra la escarlatina, la toxina no provoca ninguna alteración; 4) si se inyecta, intracutáneamente, a un enfermo de escarlatina, en el lugar de la piel que está cubierta de erupción, 0,1 ml de suero de convalecientes o suero antiestreptocócico antitóxico, se observa en el citado lugar un empalidecimiento ("apagamiento") de la erupción; 5) la toxina escarlatinosa, al ser utilizada para la hiperinmunización de los animales, provoca la formación de antitoxinas y entra en reacción con aquéllas, neutralizándolas; 6) el empleo, con fines terapéuticos, de los sueros antitóxicos y, con fines profilácticos, de vacunas combinadas, compuestas de toxina y de cuerpos bacterianos de estreptococos hemolíticos, se acompaña de la disminución del número de casos de la enfermedad, de la gravedad de ésta y de su letalidad.

En la actualidad, muchos investigadores son partidarios de la teoría estreptocócica de la etiología de la escarlatina. En confirmación de esta teoría se han llevado a cabo numerosos trabajos fundamentales en el período subsiguiente a la última guerra.

Las objeciones contra la teoría estreptocócica se basan en las siguientes tesis: 1) la provocación de la escarlatina en las personas, mediante la inoculación con estreptococos escarlatinosos o de sus toxinas, no siempre proporciona un cuadro clínico evidente (falta de descamación, raras veces se produce una angina, aparecen, a veces, flemones, sepsis o erisipela); 2) el suero antitóxico es poco eficaz en las formas hipertóxicas graves, mientras que da mejores resultados el suero de convalecientes; 3) la prueba tóxica cutánea (reacción de Dick) es, a veces, negativa en los niños susceptibles y positiva en los inmunes; 4) la inmunidad postinfecciosa en la escarlatina es muy firme y duradera, mientras que todas las infecciones estreptocócicas se caracterizan por crear una inmunidad inestable y de poca duración, acompañándose, con mucha frecuencia, de la adquisición de una hipersensibilidad a los estreptococos.

Algunos autores suponen que la escarlatina representa una reacción alérgica a la inoculación pasajera de los niños con estreptococos hemolíticos. Se ha demostrado que el estreptococo escarlatinoso contiene dos fracciones de toxina: una termolábil, a la que se debe la reacción cutánea del individuo receptible (exotoxina eritrogénica) y otra termostable, que posee las propiedades de un alergeno. Este punto de vista no ha sido aceptado, ya que está en contradicción con el hecho, generalmente admitido, de la infecciosidad de la escarlatina.

Hay autores (I. Cantacuzene, S. Zlatogorov y otros) que suponían que en la etiología de la escarlatina desempeñaría también su papel un virus. Según M. Morosov, el virus de la escarlatina poseería propiedades epiteliotrópicas y tendría unas dimensiones de cerca de 120-200 mμ. Se le encontraría con el microscopio óptico corriente, observándolo con un aumento de 1.500-2.000 veces. El virus de la escarlatina se podría cultivar en cultivos de tejidos.

S. Zlatogorov consideraba que la patogénesis de la escarlatina está condicionada por la influencia, tanto del estreptococo de origen escarlatinoso, como por la del virus, con la particularidad de que el virus tendría la capacidad de activar al estreptococo, transmitiéndole propiedades especiales. En opinión de H. Tzishinski, G. Wildführ y otros, la escarlatina se desarrolla, en un comienzo, como una enfermedad producida por virus y, más tarde, como una infección bacteriana, con la particularidad de que esta última se manifiesta en forma de complicación. Es posible, que la escarlatina sea una enfermedad provocada por la asociación del estreptococo hemolítico con diversos virus, como se ha visto, por ejemplo, en muchas tonsilitis, en cuya etiología se ha establecido el papel del estreptococo viridans y de los adenovirus.

Desde el punto de vista morfológico, cultural, enzimático y otros, el estreptococo "escarlatinoso" no se diferencia en nada de los estreptococos hemolíticos del grupo A, según la clasificación de R. Lancefield. Mediante investigaciones serológicas se ha demostrado, que en los enfermos de escarlatina se aíslan con más frecuencia los tipos de estreptococos I y IV de Griffits.

Patogénesis y enfermedad humana. La infección humana se produce por contagio a través de gotitas aéreas. La fuente de la enfermedad la constituyen los enfermos y, también, los convalecientes y portadores del agente etiológico de la escarlatina. Preferentemente enferman los niños a la edad de 1 a 8 años.

En la patogénesis de la escarlatina, junto a la influencia de la exotoxina de los estreptococos "escarlatinosos", juegan también un papel las propias bacterias.

El estado de alergia en la escarlatina se determina mediante la reacción llamada fenómeno de Aristovski-Fanconi: la inyección intracutánea de estreptococos muertos a personas que acaban de sufrir la escarlatina, produce una zona de enrojecimiento, edematización y dolor.

El agente de la escarlatina penetra en el organismo, en algunos casos, a través de la piel y de las mucosas lesionadas de los órganos genitales. Este tipo de escarlatina se denomina extrabucal o extrafaríngea (de herida, de quemadura, quirúrgica, puerperal). Además, el agente de la escarlatina puede transmitirse a través de objetos (vasijas, juguetes, libros, etc.), así como por intermedio de productos alimenticios (leche) y por sujetos adultos infectados, portadores de gérmenes. En la epidemiología de la escarlatina tienen una gran importancia los enfermos que padecen formas atípicas no diagnosticadas. El primer período de la escarlatina se caracteriza, preferentemente, por una intoxicación, el segundo, por el desarrollo de procesos sépticos y alérgicos.

Inmunidad. El padecimiento de la escarlatina se acompaña del desarrollo de una inmunidad bastante firme. Son extraordinariamente raros los casos de repetición de la infección. En estos últimos años se ha incrementado el número de casos en que vuelve a padecerse la enfermedad, debido al extendido empleo de los antibióticos, que reducen la función inmunogénica del agente etiológico de la escarlatina y de sus toxinas.

Para demostrar la inmunidad antitóxica en la escarlatina se aportan datos acerca de la existencia de una relación entre la reacción positiva de Dick y la receptividad con respecto a la infección. La máxima receptividad se encuentra en los niños entre 1 y 5 años de edad. Según los datos de A. Zinger, entre los niños sanos, menores de 6 meses, la prueba de Dick da reacción positiva en el 48% de los casos; entre los de 6 meses hasta 3 años, en el 64-71%; entre los de 3 a 5 años, en el 46-56% y entre los de 5 a 20 años, en el 34 al 37%.

Diagnóstico de laboratorio. El diagnóstico de la escarlatina se hace, fundamentalmente, de acuerdo con el cuadro clínico y los datos epidemiológicos. Unicamente en algunos casos se emplea el método del diagnóstico de laboratorio, con objeto de aislar los estreptococos hemolíticos y determinar el tipo a que pertenecen. Este método no tiene importancia práctica, ya que los estreptococos hemolíticos se encuentran, con bastante frecuencia, en casos de diversas enfermedades y, no pocas veces, también en personas sanas.

En calidad de método auxiliar de diagnóstico se provoca el fenómeno de "apagamiento" de la erupción, para lo cual se le inyecta intracutáneamente al enfermo 0,1 ml de suero antitóxico, antiescarlatinoso o suero de convalecientes. En los enfermos de escarlatina se observa que, en el lugar en que se ha inyectado el suero, desaparece la erupción al cabo de 12-20 horas y la piel se queda pálida.

Algunos clínicos practican la reacción de Dick con la fracción termolábil de toxina. Si, al repetir la inyección de toxina, la reacción de Dick se hace negativa, esto significaría, en cierta manera, la confirmación del diagnóstico de escarlatina.

El diagnóstico de la escarlatina es también posible mediante la determinación de precipitinas en la orina (reacción de precipitación urinaria). Sobre la orina, recientemente emitida y filtrada de los enfermos, en los primeros días de la enfermedad, se superpone una capa de suero estreptocócico tipo específico o de suero de convalecientes de escarlatina. La aparición, en los límites entre los dos líquidos, de un anillo blanco grisáceo, significa que la reacción es positiva. La especificidad de esta reacción es relativa.

Tratamiento. A los enfermos de escarlatina se les administra penicilina, tetraciclina, levomicetina, praparados sulfamídicos (norsulfazol y otros), gammaglobulina de sangre humana; a los enfermos, que padecen formas tóxicas o tóxico-septicémicas, se les inyecta suero antiescarlatinoso antitóxico, a la dosis de 20.000-60.000 UA.

A consecuencia del frecuente empleo de los antibióticos, en estos últimos años se ha reducido notablemente la morbilidad por escarlatina, la gravedad de la enfermedad y su letalidad. Esto también, en cierta medida, confirma el papel de los estreptococos hemolíticos en la patogénesis y la etiología de esta afección, ya que dichos gérmenes son muy sensibles a la penicilina y a otros antibióticos.

Profilaxis. La profilaxis consiste en llevar a cabo el diagnóstico precoz de los enfermos, su aislamiento y hospitalización, de acuerdo con indicaciones clínicas y epidemiológicas, la limpieza cuidadosa e higiénica de las habitaciones y su ventilación, la observación del régimen en los hospitales, el aislamiento de los niños, que se encuentran en las instituciones infantiles, en las cuales ha habido casos de escarlatina. A los niños debilitados, que han estado en contacto con enfermos, se les inyecta 1,5-3 ml de gammaglobulina de suero humano.

A consecuencia de la carencia de datos exactos acerca de la etiología de la escarlatina, no se verifica en estos últimos años una profilaxis específica, a gran escala, entre los niños. En la actualidad se está investigando la toxina escarlatinosa adsorbida, que tendría la propiedad de provocar la formación de una inmunidad antitóxica en el organismo.

Además, se ha preparado una vacuna escarlatina-tos ferinadiftérica, que contiene en 1 ml 60 UA de anatoxina diftérica purificada, 40.000.000.000 de bacterias de la tos ferina y toxina escarlatinosa (eritrogénica), altamente purificada. La vacuna asociada se inyecta a los niños, a partir de los 5-6 meses de edad, si no han padecido la escarlatina ni la tos ferina y tienen que ser obligatoriamente vacunados contra la difteria.

Papel del estreptococo en la etiología del reumatismo

La mayoría de los autores considera que el reumatismo constituye la consecuencia de un infección del organismo, provocada por los estreptococos beta-hemolíticos del grupo A. El padecimiento de una tonsilitis aguda o crónica, o de una faringitis, provoca modificaciones de la reactividad inmunológica y condiciona la aparición de síntomas clínicos característicos y de una reacción inmunológica patológica.

Es peculiar del reumatismo su dependencia de las estaciones del año; la máxima morbilidad se observa durante los meses de octubre a noviembre y de marzo a abril. Y, precisamente, en esos mismos meses se advierte la máxima morbilidad de tonsilitis, faringitis, anginas y catarros agudos y crónicos.

En la patogénesis del reumatismo desempeña un gran papel la reacción alérgica del organismo a la irrupción repetida de antígenos (exo y endotoxinas del estreptococo, autoantígenos, combinaciones complejas de las toxinas estreptocócicas, con componentes de las proteínas de los tejidos y de la sangre de los enfermos). Se sabe que, en las personas, que han sufrido una infección estreptocócica, se encuentran en su sangre anticuerpos respecto a los estreptococos beta-hemolíticos. En el 1-3% de los convalecientes, la formación de anticuerpos no conduce al desarrollo de una inmunidad y, cuando irrumpen de nuevo en el organismo antígenos específicos y no específicos, se crea un estado de hiperergia. Experimentalmente se ha demostrado que, bajo la influencia de los estreptococos se engendran autoantígenos, que condicionan en el organismo la formación de autoanticuerpos, que originan lesiones de determinados tejidos y órganos.

El estudio de las gammaglobulinas de elevado peso molecular y de sus complejos, en los casos de reumatismo, ha demostrado que la gammaglobulina humana normal contiene 2 fracciones (7S y 19S), que se diferencian entre sí por sus constantes de precipitación. Una gran parte de los anticuerpos está asociada a las fracciones 7S de gammaglobulina, mientras que las isoaglutininas, las Rh-aglutininas y los anticuerpos fijadores del complemento se encontrarían en la fracción 19S. Se ha establecido que el factor reumatoide se encuentra en la fracción gammaglobulínica de la que es rica la 19S. Se ha demostrado la reacción entre el factor reumatoide y el precipitado de antígeno-anticuerpo, que posee propiedades de antígeno. De esta manera, el factor reumatoide, por su acción con el complejo antígeno-anticuerpo, se comporta como complemento. Junto a este factor reumatoide, también puede existir un anticuerpo contra la gammaglobulina o contra el complejo antígeno-anticuerpo, que cumple funciones de antígeno.

La reacción del antígeno con el anticuerpo conduce a la alteración de la substancia intermedia del tejido conectivo, a la liberación de histamina y a la aparición de una reacción inflamatoria. En el reumatismo se ha observado la perturbación de la coordinación del sistema hipofisario-suprarrenal, lo que da argumentos a los partidarios de la teoría de Selye para considerar al reumatismo como una enfermedad de adaptación. No obstante, las teorías expuestas acerca del mecanismo del reumatismo, no pueden comprender todos los procesos complejos de la patogénesis de esta enfermedad, en cuyo desarrollo tienen una gran importancia las perturbaciones funcionales del sistema nervioso central, los tipos de actividad nerviosa superior, la herencia y otros factores. Algunos investigadores suponen que el reumatismo es una enfermedad producida por virus y, en parte, por adenovirus, que jugarían un papel en su etiología.

Por sus manifestaciones clínicas se distinguen, en los casos de reumatismo, las fases activa y no activa. Para la primera fase constituyenmanifestaciones clínicas características la reumatismo cardíaco aguda, sin lesiones de las válvulas cardíacas, y la reumatismo cardíaco recidivante, con lesiones valvulares, la poliartritis, la corea, las pleuritis, peritonitis, nefritis, hepatitis, neumonías, las lesiones cutáneas, las del tejido celular subcutáneo, de los ojos y de otros sistemas. La fase de inactividad se manifiesta en forma de miocardiosclerosis reumática, de lesiones valvulares cardíacas y, también, de fenómenos residuales de perturbaciones extracardíacas padecidas.

En el curso del reumatismo se distinguen 3 períodos: 1) el período agudo de la infección estreptocócica y de la sensibilización primaria; 2) el período de las reacciones hiperérgicas, que constituyen el reflejo de la reacción antígeno-anticuerpo, con manifestaciones de poliartritis o de carditis reumática primaria y, 3) el período de la fijación de la reactividad alérgica, con manifestaciones evidentes de paraalergia y de autosensibilización, con perturbaciones profundas y duraderas de la inmunogénesis y recidivas.

Diagnóstico de laboratorio. Este se realiza basándose en la determinación de los títulos de antiestreptolisinas, de antifibrinolisinas y de antihialuronidasa, así como en la investigación de la presencia de proteína C-reactiva.

Tratamiento. El tratamiento de los enfermos de reumatismo se efectúa llevando a cabo un complejo íntegro de medidas destinadas a lograr la desensibilización del organismo, la reducción de los procesos inflamatorios, la restitución de la reactividad general, del estado del sistema nervioso, de las funciones perturbadas y luchando contra la infección focal.

Profilaxis. La profilaxis va dirigida a evitar las enfermedades estreptocócicas, a fortalecer la resistencia general, a la creación de condiciones favorables de vida y de trabajo. Además, a todos los enfermos y personas amenazadas de reumatismo es necesario hacerles, durante la primavera y el otoño, cursos profilácticos de tratamiento con preparados de penicilina y tetraciclina.

NEUMOCOCOS

El neumococo (Diplococcus pneumoniae) fue descrito por R. Koch (1871), E. Klebs (1875), L. Pasteur, Ch. Chamberland y E. Roux (1881), aislado en cultivo puro del esputo de un enfermo por K. Fränkel (1885) y A. Weichselbaum (1886). N. Gamaleya (1888), lo consideró como un estreptococo lanceolado. El neumococo pertenece a la familia de las Lactobacillaceae.

Morfología. Los neumococos son cocos lanceolados o ligeramente alargados, que alcanzan un diámetro de 0,5 a 1,25 micras y se sitúan en parejas (fig. 80), formando, en ocasiones, cortas cadenas. En el organismo del hombre y de los animales, los neumococos forman cápsulas (ver fig. 117, 9), son grampositivos e inmóviles y no forman esporas.

Cultivo. Los neumococos son aerobios y aerobios facultativos, presentando su máximo crecimiento a 37°C, pero se multiplican entre los límites de 28 y 42°C de temperatura; a 25°C ya no crecen. Se les cultiva con dificultad en los medios ordinarios, se multiplican bien en agar-suero o agar ascítico con un pH de 7,2-7,6, apareciendo en forma de diminutas colonias con un diámetro de 1 mm. Pasadas 48 horas las colonias aumentan de tamaño, se deprimen en su centro y presentan bordes elevados. En el agar-sangre forman pequeñas colonias redondas, húmedas, que colorean al medio de verde. En el caldo glucosado forman enturbiamiento y precipitado. Crecen bien en el caldo al que se ha agregado 0,2% de glucosa. En los medios artificiales, por lo general, no forman cápsulas, pero al agregarse al medio líquido proteínas animales, se favorece la capsulogénesis.

Bajo la influencia de los factores del medio externo, los neumococos se disocian, pasando de la forma M a las formas S y R.

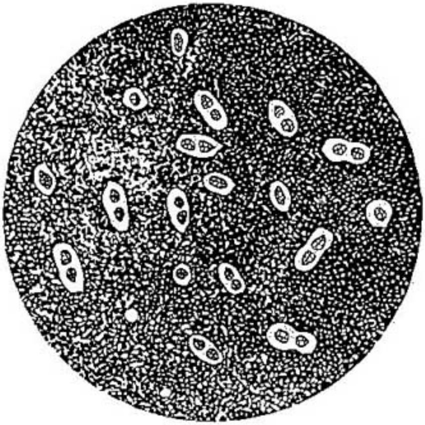


Fig. 80. Neumococos del esputo del enfermo

Concentraciones reducidas de optoquina provocan en los neumococos la aparición de formas semejantes a estreptococos.

Propiedades enzimáticas. Los neumococos no liquidan la gelatina, no forman indol, no reducen los nitratos a nitritos, coagulan la leche, fermentan la glucosa, la maltosa, la lactosa, la sacarosa, la inulina, la rafinosa y la salicina. Los neumococos virulentos se disuelven en la bilis y en las sales de los ácidos biliares. La fermentación de la inulina y la disolución de los neumococos en bilis y ácidos biliares, son signos importantes para la diferenciación de estas bacterias respecto a los estreptococos.

Toxicogénesis. Los neumococos no forman toxinas solubles, pero contienen una endotoxina y, en débil escala, producen una toxina que se caracteriza por sus propiedades hemotóxicas y fibrinolíticas y por su capacidad para destruir los leucocitos.

La virulencia de los neumococos está asociada a su cápsula, cuya substancia deprime la fagocitosis y las propiedades bactericidas de la sangre. En las cápsulas de los neumococos virulentos se encuentran componentes específicos, denominados "antifaginas" ("virulinas"), que no poseen de por sí mismas toxicidad, pero que, agregadas a neumococos avirulentos, les proporcionan una elevada resistencia a la fagocitosis. Las antifaginas son resistentes al calor, soportando el calentamiento hasta 80-100 °C.

Estructura antigénica y clasificación. Los neumococos contienen polisacáridos complejos, que se encuentran en la cápsula (polisacáridos específicos), de los cuales dependen la especificidad de tipo y la virulencia.

Los antígenos proteínicos son comunes para todos los tipos, no condicionan especificidad ni virulencia y se encuentran en el citoplasma.

Desde el punto de vista serológico, los neumococos se caracterizan por su diversidad: existen 80 tipos, que se aglutinan únicamente por los sueros correspondientes al tipo. Los tipos I, II y III son virulentos para el hombre, mientras que los restantes poseen escasa virulencia.

Los neumococos modifican, con relativa facilidad, sus propiedades antigénicas. Si se cultiva el neumococo tipo II en medio de cultivo que contenga substancias del tipo III, aquél adquiere las propiedades del tercero, produciéndose una transformación. La substancia que condiciona el paso de un tipo al otro es el ADN.

Resistencia. En los esputos desecados se conservan los neumococos durante 2 meses; en los medios de cultivo, durante 4-7 días. Bajo la acción de una temperatura de 50-60°C mueren al cabo de 10 minutos; en solución de fenol al 3% sucumben en 1-5 minutos. Los neumococos son susceptibles in vitro a la optoquina en solución al 1:2.000.000, a la bilis y a las sales de los ácidos biliares.

Patogenicidad para los animales. Entre los animales enferman de neumonía preferentemente los jóvenes: terneras, cochinillos y los corderos y, en los criaderos, los cobayos. Entre los animales de laboratorio, los más susceptibles a los neumococos son los ratones blancos y los conejos, en los cuales, después de la inoculación, se desarrolla una septicemia, se forma un exudado fibrinoso en el lugar de la inyección del cultivo y aumenta de tamaño el bazo. En los monos, mediante la inoculación intratraqueal, puede obtenerse la aparición de una neumonía.

Patogénesis y enfermedad humana. Para los tipos I, II y III de neumococos es característico que la infección se transmita por vía exógena, mientras que los tipos restantes provocan la enfermedad por infección endógena. La afección se produce, en la mayoría de los casos, a consecuencia de la disminución de la resistencia del organismo (enfriamiento, bronquitis, gripe, agotamiento y otros factores desfavorables).

Los neumococos de los tres primeros tipos provocan en el hombre la neumonía cruptal, que se caracteriza por su curso agudo y cíclico: estadio de congestión y diapedesis sanguínea en la luz de los alvéolos; estadio de hepatización roja, en el cual se coagula el exudado que se ha acumulado en los alvéolos; estadio de hepatización gris, que se acompaña de la desintegración de los eritrocitos y de infiltración leucocitaria y, finalmente, estadio de resolución, durante el cual tiene lugar la reabsorción del exudado.

Los neumococos también pueden provocar otros procesos patológicos: septicemia, meningitis, afecciones articulares, endocarditis ulcerosa, otitis, peritonitis, rinitis, sinusitis maxilares, úlcera emigrante de la córnea, anginas y catarros de las vías respiratorias superiores.

Hay que recordar que las neumonías también pueden ser provocadas por los estafilococos, los estreptococos, las bacterias de la influenza y los micoplasmas (Mycoplasma pneumoniae), las clamidobacterias (Miyagawanella pneumoniae), el virus de la gripe y otros microorganismos.

Inmunidad. Después de haberse padecido una neumonía u otras infecciones neumocócicas, no queda una inmunidad firme y duradera. Los neumococos sensibilizan, frecuentemente, al organismo del enfermo, haciéndolo más susceptible a padecer indecciones repetidas. La débil intensidad de la inmunidad postinfecciosa se explica, no sólo por la reducida capacidad inmunogénica de los neumococos, sino también por la existencia, entre éstos, de una gran cantidad de tipos, que no poseen la capacidad de provocar una inmunidad cruzada.

La falta de receptividad con respecto a las enfermedades provocadas por neumococos depende de la integridad de las funciones fisiológicas generales, defensivas, del organismo. Durante el período de enfermedad se incrementa la reacción fagocitaria, que, por su parte, depende de la presencia de anticuerpos, particularmente de las opsoninas y de anticuerpos contra las substancias capsulares, que son las portadoras de la virulencia. El enfriamiento, el agotamiento físico y la alimentación insuficiente aumentan la susceptibilidad, incluso respecto a las cepas no patógenas, que, en condiciones normales, son habitantes habituales de las mucosas y pueden hacerse patógenas al debilitarse las fuerzas defensivas del organismo humano.

Diagnóstico de laboratorio. En calidad de material, para investigar la infección neumocócica, se utilizan los esputos, los exudados, el pus, la sangre, el líquido cefalorraquídeo y los órganos del cadáver. El diagnóstico consta de una serie de etapas sucesivas:

1) microscopia del esputo, con el fin de demostrar la presencia de neumococos grampositivos encapsulados;

2) obtención de cultivo puro, mediante la siembra de esputos o de pus en agar-sangre, agar-suero o agar ascítico, de sangre en caldo-suero o en caldo glucosado y su identificación por los caracteres bioquímicos, serológicos y biológicos. Al mismo tiempo, se inyecta el material, que se somete a la investigación, subcutánea o intraperitonealmente, a ratones blancos (con objeto de obtener cultivos puros);

3) determinación del tipo de neumococo, que se lleva a cabo por medio de la reacción de aglutinación. Para obtener una respuesta rápida se emplean métodos acelerados: a) el fenómeno de Neufeld ("hinchamiento de la cápsula") y b) el método de Sabin (microaglutinación con sueros específicos de tipo, practicada con el exudado de la cavidad peritoneal de los ratones blancos, a los que se hubo inoculado el material que se investiga);

4) determinación de la susceptibilidad del cultivo aislado con respecto a los antibióticos.

Tratamiento. A los enfermos de neumonía se les prescribe antibióticos (penicilina, clortetraciclina, oxitetraciclina, albomicina, claromicetina) y preparados del grupo de las sulfamidas (estreptocida, norsulfazol, metilsulfazina, sulfodimezina), que han relegado por completo a un segundo plano el uso de los sueros antineumocócicos y han condicionado una notable reducción de la mortalidad y de la gravedad de la enfermedad.

Si los neumococos resultan resistentes a la penicilina, se recomiendan los nuevos preparados derivados de este antibiótico.

Profilaxis. En los casos de infecciones neumocócicas tiene una cierta importancia evitar los bruscos enfriamientos, incrementar la resistencia del organismo mediante la educación física, el entrenamiento y el fortalecimiento, así como la observación de un régimen normal higiénico-sanitario en la vida privada y en el trabajo.

En vista de la existencia de un gran número de tipos serológicos, que carecen de la propiedad de originar una inmunidad cruzada, así como también por el hecho de que los neumococos no provocan brotes epidémicos, no parece necesario elaborar métodos específicos para la profilaxis de las enfermedades neumocócicas.

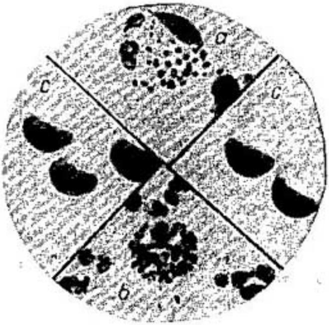
MENINGOCOCOS

El meningococo (Neisseria meningitidis) fue aislado del líquido cefalorraquídeo de enfermos de meningitis y sometido a un estudio detallado, en 1887, por A. Weichselbaum. En los tratados de determinación bacteriológica, el meningococo se incluye en el género Neisseria, familia de las Neisseriaceae.

Morfología. El meningococo es un coco dispuesto en parejas, que tiene de 0,6 a 1,0 micra de diámetro y la forma de judía. Es gramnegativo. A diferencia de los neumococos, los cocos de esta especie bacteriana se unen entre sí por su eje longitudinal, por sus lados cóncavos; los lados extrenos del coco son convexos. No forma esporas ni cápsulas, careciendo de flagelos. En los cultivos puros se dispone en tétradas (grupo de cuatro); en el pus se encuentra, lo

Fig. 81.

a — meningococos; *b* — gonococos; *c*—colonias de meningococos en agar-suero



más frecuentemente, en el interior (fig. 81,*a*) y, más raramente, fuera de los leucocitos.

En los frotis, practicados a partir de los cultivos, se encuentran cocos pequeños o muy grandes, dispuestos, aisladamente, por parejas o en grupos de cuatro. Los meningococos pueden modificar no sólo su forma, sino también su colorabilidad por el método de Gram, de manera que en las preparaciones, entre diplococos gramnegativos, se encuentran, también, células grampositivas.

Cultivo. El meningococo es aerobio, no crece en los medios corrientes, cultivándosele bien a pH 7,2-7,4 en medios a los que se ha agregado suero o líquido ascítico; la temperatura óptima para su crecimiento es de 36-37°C; a 22°C no se desarrolla. En los medios sólidos forma colonias transparentes, delicadas, de 2-3 mm de diámetro (fig. 81,*c*); en el caldo con suero produce enturbiamiento y precipitado en el fondo, apareciendo en la superficie una película al cabo de 3-4 días.

Los meningococos pueden adaptarse a los medios sencillos, mediante el paso paulatino de las concentraciones óptimas de proteínas en el medio nutritivo a las mínimas.

Propiedades enzimáticas. Los meningococos no liquidan la gelatina, no modifican la leche, fermentando la glucosa y la maltosa, con formación de ácido.

Toxicogénesis. El meningococo produce substancias tóxicas, con propiedades de exo y endotoxinas; al desintegrarse los cuerpos bacterianos se libera una endotoxina muy activa. Los meningococos se autolizan fácilmente, acompañándose la autólisis de acumulación de toxina en el medio. La toxina meningocócica puede obtenerse tratando los cuerpos bacterianos con agua destilada, solución de carbonato sódico al N/10 o provocando la autólisis por calentamiento y los rayos ultravioletas.

Estructura antigénica y clasificación. En los meningococos se han encontrado tres fracciones: una hidrocarbonada (C), que es común para todos los meningococos; otra proteínica (P), que se ha encontrado también en los gonococos y en los neumococos del tipo III, y una tercera, a la que está asociada la especificidad de los meningococos. Según la clasificación internacional, entre los meningococos se distinguen 4 grupos: A, B, C y D. En estos últimos tiempos el número de tipos se ha aumentado hasta siete, dominando, sobre todo, por su frecuencia, los dos primeros.

Los meningococos se caracterizan por su variabilidad dentro de la especie. En algunos períodos tiene lugar el cambio de tipos.

Resistencia. El meningococo tiene poca resistencia, muriendo en algunas horas bajo los efectos de la desecación; muere al cabo de 10 minutos, si se le calienta a 60°C; en dos minutos, cuando se le somete a la temperatura de 80° y, en un minuto, por la acción de una solución de fenol al 1%. El meningococo es extremadamente sensible a las bajas temperaturas, por lo que el material destinado a la investigación debe remitirse en condiciones que impidan su enfriamiento.

Patogenicidad para los animales. En condiciones naturales, los animales no son susceptibles al meningococo. Mediante su inyección subdural, se puede provocar la infección en los monos y conejos. En los cobayos y ratones, las inoculaciones intrapleural e intraperitoneal provocan la muerte por intoxicación. Unicamente después de la inyección de grandes dosis de cultivo se logra producir una septicemia en los de laboratorio.

Patogénesis y enfermedad humana. La fuente de la enfermedad está constituida por los enfermos y los portadores de gérmenes, propagándose la enfermedad por medio de las gotitas aéreas. El meningococo se localiza, en primer término, en la nasofaringe, desde la que penetra en los vasos linfáticos y la sangre, produciendo una bacteriemia; más tarde, como resultado de las metástasis, el microorganismo se fija en las cubiertas encefálicas, en las que provoca una inflamación aguda, purulenta, de las meninges cerebrales y de la médula espinal.

La enfermedad comienza, generalmente, de manera repentina, con la aparición de temperatura elevada, vómitos, rigidez de los músculos de la nuca, cefalalgias intensas e hipersensibilidad cutánea. Ulteriormente, a causa del incremento de la tensión intracerebral, se desarrollan paresias de los nervios craneales. Las pupilas de los enfermos están dilatadas, hay perturbación de la acomodación y otras manifestaciones. El líquido cefalorraquídeo está turbio, contiene gran cantidad de leucocitos y sale a chorro, al hacerse la punción, a consecuencia de su tensión elevada.

En muchos casos aparece una sepsis meningocócica, en la que se encuentra el meningococo en la sangre, en las articulaciones y en los pulmones. Preferentemente, enferman los niños a la edad de 1 a 5 años. La mortalidad era muy elevada antes del empleo de los antibióticos y las sulfamidas (30-60%).

En la propagación de la meningitis juega un gran papel la densidad de la población. Durante el período epidémico, por cada enfermo se encuentra un número elevado de portadores de gérmenes; en los períodos fuera de las epidemias, el número de portadores de gérmenes aumenta en primavera y en otoño. Tienen una cierta importancia la resistencia del organismo, el número y la virulencia de los microorganismos, de los que depende el carácter esporádico o epidémico de la propagación de la enfermedad.

Las meningitis también pueden ser provocadas por otros microorganismos patógenos (estreptococos, neumococos, estafilococos, bacterias de la influenza, las micobacterias tuberculosas y algunos virus), pero todos ellos dan lugar, únicamente, a casos aislados, mientras que el meningococo suele ser causa de meningitis epidémica.

Inmunidad. La inmunidad natural es muy pronunciada en las personas; la inmunidad adquirida se produce, no sólo como resultado de haber padecido la enfermedad, sino que también a consecuencia de la inmunización natural que se desarrolla en los portadores. El padecimiento de la enfermedad se acompaña de la formación de aglutininas, precipitinas, opsoninas y anticuerpos anticomplementarios. Se observan muy raramente casos de repetición de la enfermedad en un mismo individuo.

Diagnóstico de laboratorio. Para la investigación pueden utilizarse el líquido cefalorraquideo, las secreciones faríngeas, la sangre y los órganos de cadáveres.

La investigación consta de lo siguiente: 1) investigación microscópica del sedimento del líquido cefalorraquídeo; 2) siembra del sedimento del líquido cefalorraquídeo, de la sangre o de las secreciones faríngeas en caldo ascítico y en agar-sangre o agar ascítico, estudiándose los cultivos obtenidos en cuanto a sus características enzimáticas y serológicas, así como para diferenciarlos de los micrococo catarral (Neisseria catharrhalis) y de los saprófitos de la garganta. Los meningococos fermentan la glucosa y la maltosa, mientras que la Neisseria catharrhalis no fermenta los hidratos de carbono y la Neisseria sicca descompone la glucosa, la levulosa y la maltosa; 3) se practica la reacción de precipitación con el líquido cefalorraquídeo.

Tratamiento. Se emplean los antibióticos (penicilina, clortetraciclina, oxitetraciclina y otros) y preparados del grupo de las sulfamidas (estreptocida, metilsulfacina).

Profilaxis. Hay que garantizar la realización de las medidas sanitario-antiepidémicas generales (diagnóstico precoz, hospitalización de los enfermos, saneamiento de los portadores, cuarentena en las instituciones infantiles), el cumplimiento del régimen sanitario-higiénico en las empresas, en las instituciones, en los locales públicos y las viviendas, así como procurar la disminución de la densidad de población. No se emplea la vacunación.

Durante los últimos 20 años ha tenido lugar una disminución de la morbilidad por meningitis epidémica, debido al vasto empleo de sulfamidas y antibióticos, habiendo quedado reducida la enfermedad a casos esporádicos, con una disminución de la letalidad de 1,5 a 2 veces. Unicamente en los estados africanos, como consecuencia de las difíciles condiciones de vida, se observa todavía un nivel elevado de morbilidad, que se caracteriza por brotes epidémicos, que alcanzan hasta 46-54 casos por cada 10.000 habitantes, con una letalidad hasta el 20%.

GONOCOCOS

El agente etiológico de la gonorrea y de la oftalmía purulenta (Neisseria gonorrhoeae) fue descubierto en 1879 por A. Neisser en la secreción purulenta, aislado en cultivo puro y estudiado detalladamente por E. Bumm, en 1885. Los gonococos se incluyen en el género Neisseria, de la familia de las Neisseriaceae.

Morfología. El gonococo se asemeja, morfológicamente, al meningococo; tiene 0,6 a 1,0 micra de diámetro; se presenta en forma de judía, en parejas. Es gramnegativo y se sitúa intracelular (fig. 81, *b*) y extracelularmente, no forma esporas y carece de flagelos. En el microscopio electrónico se ve, alrededor de los gonococos, una cubierta celular, de un grosor de 0,35 a 0,4 micras.

Los gonococos se caracterizan por su polimorfismo: se modifican con relativa rapidez bajo la influencia de los medicamentos, perdiendo su forma típica, haciéndose de gran tamaño, a veces grampositivos y situándose fuera de las células.

En los casos en que la enfermedad sigue un curso crónico, tiene lugar una autólisis de los gonococos, con génesis de formas modificadas (tipo Asch). Generalmente, aparecen células de gonococos, diferentes por su tamaño y por su forma. Esta tendencia que tienen los gonococos a modificarse morfológicamente se debe tener en cuenta cuando se practica el diagnóstico de laboratorio.

Cultivo. El gonococo es aerobio, no crece en los medios usuales, pero se cultiva bien en los medios que contienen proteínas humanas (sangre, suero, líquido ascítico), con un pH de 7,2-7,6. La temperatura óptima de crecimiento es de 37 °C, no desarrollándose por debajo de 25 ni por encima de 42 °C. El gonococo exige bastante humedad. Los mejores medios para su cultivo son el agar ascítico, el caldo ascítico y el medio con bilis. En los medios sólidos, las colonias de gonococos son transparentes, circulares, con un diámetro de 1-3 mm. En el caldo ascítico el gonococo crece formando una película, que después de algunos días cae al fondo.

Propiedades enzimáticas. Desde el punto de vista bioquímico, el gonococo es poco activo, careciendo de propiedades proteolíticas y no fermentando más que la glucosa, con formación de ácido.

Toxicogénesis. El gonococo no produce toxina (exotoxina) soluble. Como resultado de la destrucción de los cuerpos bacterianos, se forma una endotoxina, que es también tóxica para los animales de laboratorio.

Estructura antigénica y clasificación. La estructura antigénica de los gonococos está asociada a las fracciones proteínicas y polisacáridas. Los gonococos contienen 4 antígenos específicos de grupo (A, B_{1-4}, C y D) y 3 específicos de tipo (E, F y G). Los antígenos B_{1-4} y D son comunes a los gonococos y los meningococos.

Resistencia. Los gonococos son muy sensibles al enfriamiento, no soportan la desecación, aunque en las capas espesas de pus y en los objetos húmedos puedan conservarse en el medio externo hasta 24 horas. A la temperatura de 56°C sucumben en el término de 5 minutos; bajo la acción de la solución de nitrato de plata al 1:1.000 o del fenol al 1%, mueren en pocos minutos.

Patogenicidad para los animales. El gonococo no es patógeno para los animales. La inyección intraperitoneal de cultivo de gonococos a los ratones blancos provoca en los mismos una intoxicación mortal, pero no una gonorrea típica.

Patogénesis y enfermedad humana. La fuente de infección la constituye el enfermo de gonorrea. La enfermedad se transmite por vía genital, en ocasiones, por intermedio de los objetos de uso corriente (pañales, esponjas, toallas y otros). Las vías de penetración del agente infectante es la mucosa uretral y, en las mujeres, la uretra y el cuello del útero. La gonorrea (purgaciones) se acompaña de una inflamación purulenta aguda de la uretra, del cuello uterino y de las glándulas de las porciones inferiores de los órganos genitales. No obstante, también se afectan, con frecuencia, otros órganos más superiores del aparato genitourinario. En las mujeres aparecen inflamaciones uterinas, de las trompas, de los ovarios; en las niñas, vulvovaginitis; en los hombres se producen inflamaciones de las vesículas seminales y de la próstata, que pueden dar a la enfermedad un curso crónico. Desde el cuello uterino, los gonococos pueden penetrar hasta el intestino recto. Un tratamiento incorrecto conduce a la afección de las articulaciones, del endocardio y septicemia. El gonococo provoca una conjuntivitis gonorreica (oftalmía gonocócica) en los adultos y en los recién nacidos.

Inmunidad. El hecho de haber padecido la enfermedad no deja inmunidad; tampoco existe una inmunidad innata. En el suero de los enfermos se pueden encontrar anticuerpos (aglutininas, precipitinas, opsoninas y anticuerpos fijadores del complemento), pero no proporcionan ninguna defensa al organismo contra la repetición de la infección y de la enfermedad. La fagocitosis en la gonorrea es incompleta. En esta enfermedad la inmunidad fagocitaria y humoral no son capaces de prestar una defensa suficiente, por lo cual, en la práctica del tratamiento, se intenta elevar la reactividad del organismo, lo que se logra mediante el incremento artificial de la temperatura.

Diagnóstico de laboratorio. Para la investigación microscópica se toma secreción uretral, de la vagina, de la vulva, del cuello uterino, de la próstata, de la mucosa del intestino recto, de las conjuntivas, así como también filamentos y sedimento de orina o esperma. Los frotis se colorean por el método de Gram y, con azul de metileno, por el método de Löffler (ver fig. 117, 7).

Es frecuente que el método microscópico no permita hacer el diagnóstico, ya que en el material que se investiga pueden encontrarse otros gérmenes gramnegativos, semejantes a los gonococos. El método más seguro es el de la inmunofluorescencia (directa o indirecta). En el método directo, las bacterias desconocidas se tratan con anticuerpos antigonocócicos fluorescentes, mientras que en el método indirecto se emplean microorganismos conocidos (gonococos), que se tratan con el suero del enfermo; la combinación de los anticuerpos con el antígeno se hace visible al agregarse antisuero fluorescente (ver manuales prácticos de laboratorio).

Si la investigación microscópica no permite hacer el diagnóstico, se acude a la obtención de cultivo, para lo cual se hacen siembras del material que se investiga (pus, secreción de la conjuntiva, sedimento urinario, etc.). En las formas crónicas y complicadas de gonorrea se practica la reacción de fijación del complemento, por el método de Bordet-Gengou o la prueba alérgica.

Tratamiento. A los enfermos de gonorrea se les prescribe antibióticos (penicilina, clortetraciclina, polimixina) y preparados del grupo de las sulfamidas (estreptocida, norsulfazol, sulfazil). En casos de complicaciones se inyecta vacuna polivalente y autovacuna, practicándose, también, la piroterapia (mediante la inyección de proteínas extrañas).

Cuando el tratamiento es incorrecto, los gonococos adquieren resistencia a los preparados empleados, lo que puede conducir a la génesis de complicaciones y a que la enfermedad adopte un curso crónico.

Profilaxis. La profilaxis se lleva a cabo mediante la lucha sistemática por la creación de condiciones de vida normales, el confort doméstico y de la familia, la educación sanitaria y la elevación del nivel higiénico y cultural de la población. En la lucha contra la gonorrea, tiene una gran importancia el descubrimiento precoz de las fuentes de infección y de contagio, así como el tratamiento eficaz de los enfermos.

Para evitar la gonorrea conjuntival, se ponen 1-2 gotas de solución de nitrato de plata en el saco conjuntival de todos los recién nacidos. En muchos casos (en los niños prematuros), el nitrato de plata no da resultados positivos. Se obtienen buenos resultados con el empleo de una solución de penicilina al 3% en aceite, de la cual se instilan dos gotas en el saco conjuntival. Los gonococos sucumben en 15-30 minutos.

A pesar del empleo de antibióticos efectivos, la morbilidad por gonorrea tiende a aumentar en todos los países del mundo (Africa, América, Asia Suroriental, Europa, etc.). También son más frecuentes las complicaciones: la oftalmía gonocócica de los recién nacidos, las vulvovaginitis en las niñas, las inflamaciones de los órganos pelvianos (salpingitis) y la esterilidad de las mujeres. La causa de la elevación de la morbilidad por gonorrea depende de factores sociales (prostitución, homosexualismo y otros), el incompleto registro de los enfermos (inferior al 1%), el tratamiento incompleto, la aparición de formas de resistencia de los gonococos a los preparados que se emplean, etc.

El Comité de expertos de la OMS recomienda incluir la infección gonocócica en la lista de las enfermedades infecciosas, que están sujetas a registro obligatorio y estudiar profundamente la causa del carácter endémico que tienen las enfermedades gonocócicas en algunos países de Africa, intensificar las medidas profilácticas contra la blenorrea, elaborar un criterio único de diagnóstico clínico y de laboratorio de la infección gonocócica, de tratamiento y de los métodos de determinación de la sensibilidad de los gonococos encontrados a los diferentes medicamentos.

Bacterias piógenas y condicionalmente patógenas

Los procesos supurados pueden ser provocados, no sólo por los cocos patógenos, sino también por otras bacterias condicionalmente patógenas, como los tetracocos, las bacterias del pus azul, los proteos, etc.

1. **Tetracoco** (Gaffkya tetragena, G. Gaffky, 1883). Este microorganismo se dispone en grupos de cuatro cocos y su dimensión es de 0,6-0,8 micras (*fig.* 82, *a*). Las células están, frecuentemente, rodeadas de una cápsula; son gramnegativas; crecen bien en todos los medios de cultivo a la temperatura ambiente y no liquidan la gelatina. Es patógeno para el ratón blanco. En las condiciones ordinarias, el tetracoco es saprófito, pero se le encuentra muy a menudo en la cavidad bucal y provoca procesos purulentos, abscesos dentarios, afecta las vías respiratorias y es origen de abscesos pulmonares. Su acción patógena la desarrolla en asociación con otras bacterias. A veces el tetracoco puede ser el factor etiológico de la neumonía y de la septicemia. El tratamiento se hace con preparados de penicilina y tetraciclina.

2. **Bacteria del pus azul** (Pyoceaneo, Bacillus pyoceaneus, Pseudomonas aeruginosa). Fue descubierta por W. Migula, en 1895. Representa un pequeño bacilo de una longitud de 1,5 a 3 micras, móvil, lofotrico (fig. 82, *b*); no forma esporas; es aerobio, gram-

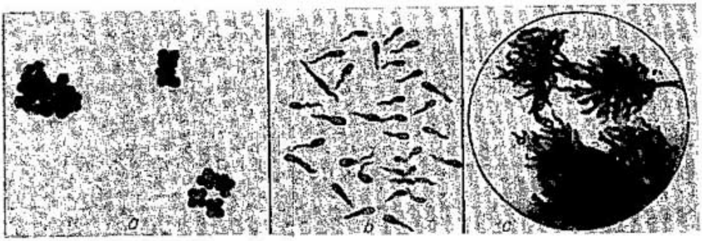


Fig. 82. Gaffkya tetragena (a), Pseudomonas aeruginosa (b) y Proteus vulgaris (c)

negativo; produce varios pigmentos: azulado (piocianina); amarillo (hemicianina); amarillo verdoso (fluorescina) y, a veces, rojo (piorrubrina) y negro (melanina). Crece formando una membrana mucosa y pigmento verdoso, coloreando de verde al medio de cultivo, el pus y las deposiciones. Liquida la gelatina. Esta bacteria es patógena para los conejos, en los que provoca procesos supurados, edema hemorrágico y septicemia. Se la encuentra asociada, frecuentemente, a otras bacterias (estafilococos), sobre todo en las heridas supuradas. Los procesos supurados, originados por estas bacterias, se acompañan de fiebre, de erupciones cutáneas, diarreas y de cistitis y pielitis. Para su tratamiento se prescribe polimixina y neomicina.

3. **Proteus (Proteus vulgaris).** Fue descubierto por G. Hauser en 1885. Se trata de una bacteria polimorfa, movible (la forma O no es movible), peritrica (fig. 82, *c*), que no forma esporas ni cápsula; es gramnegativa; crece a 25-37°C; liquida la gelatina y el suero coagulado; forma ácido sulfhídrico, amoníaco e indol; reduce los nitratos a nitritos y fermenta, con formación de ácidos y gas, la glucosa, la levulosa, la galactosa, la sacarosa y la maltosa. El Proteus es aerobio facultativo, cultivándose bien en los medios ordinarios. La forma H se caracteriza por su crecimiento rastrero. Debido a su capacidad para formar fermentos proteolíticos, el Proteus desempeña un papel muy importante en los procesos de putrefacción.

Muchos investigadores consideran a esta bacteria como un microorganismo condicionalmente patógeno, aun cuando esta cuestión todavía no está resuelta definitivamente. Es posible que únicamente algunas razas patógenas sean capaces de provocar la enfermedad, propiedad de que carecerían muchas cepas de la misma especie. En el hombre, el proteo vulgar se le encuentra en asociación con otras bacterias, en las cistitis, pielitis y en la secreción purulenta de las heridas. También se le considera agente de intoxicaciones alimenticias. El Proteus tiene también, por lo visto, una importancia etiológica en las diarreas infantiles.

El tratamiento se efectúa a base de antibióticos (clortetraciclina, levomicetina, estreptomicina y otros antibióticos).

La profilaxis se lleva a cabo cumpliendo un régimen severo higiénico-sanitario en las industrias de la alimentación y exigiéndose el cumplimiento de las disposiciones sanitarias referentes a la preparación, conservación y transporte de los productos alimenticios.

En patología humana tienen gran importancia las asociaciones de cocos piógenos con multitud de otros microorganismos patógenos (los causantes de la infección gaseosa anaerobia, algunos virus). Así, por ejemplo, la gangrena gaseosa (infección gaseosa anaerobia) está condicionada por la acción conjunta de clostridios patógenos con estafilococos y estreptococos. Los cocos aerobios crean condiciones más favorables para el desarrollo de la infección anaerobia, disminuyendo el potencial oxidorreductor de los tejidos. Las tonsilitis crónicas son producidas por estreptococos alfa-hemolíticos, junto con adenovirus. En la patogénesis de los catarros agudos de las vías respiratorias superiores y de las anginas, también desempeñan cierto papel las asociaciones de estreptococos, condicionalmente patógenos, con los neumococos, las bacterias hemoglobinófilas de la influenza, los adenovirus y otros microorganismos. Se puede pensar, que en la etiología de la escarlatina y del reumatismo, junto al estreptococo hemolítico, no es posible excluir los virus.

Los cocos piógenos son, con relativa frecuencia, la causa de infecciones secundarias en la gripe, la viruela, el sarampión, la escarlatina, las enfermedades producidas por adenovirus y muchas otras infecciones.

La presencia constante de estreptococos y estafilococos en la garganta y las amígdalas de los niños y de las personas adultas se acompaña, al reducirse la resistencia inmunobiológica del organismo, de una desintegración de los tejidos afectados y condiciona una autosensibilización del organismo, que conduce a un aumento de la sensibilidad del mismo.

Agentes etiológicos de la peste, la tularemia y la brucelosis

PASTEURELLA DE LA PESTE

En 1894, en Hong-Kong, A. Yersin y S. Kitasafo descubrieron el agente etiológico de la peste: la Pasteurella pestis. La denominación de "pasteurella" fue dada en honor de L. Pasteur, que descubrió el agente del cólera de las gallinas en 1879. A este género pertenecen, también, el agente del cólera de las gallinas, el de la septicemia hemorrágica del ganado vacuno, el de la pasteurelosis de los búfalos, de las terneras, ovejas, cabras, cerdos y de los roedores, así como el agente de la peste humana. Las pasteurellas se hallan muy difundidas en la naturaleza, encontrándose, no sólo en el organismo de los animales enfermos, sino también en el de los sanos, portadores de gérmenes.

Morfología. En los frotis hechos de tejidos, la bacteria de la peste ofrece una forma ovoide, con una longitud de 1 a 2 micras y un grosor de 0,3 a 0,7 micras (fig. 83). Es inmóvil, no forma esporas y cuando se la cultiva en medios sólidos, presenta forma alargada.

En los preparados hechos con material de órganos y en los frotis de cultivos, la pasteurella de la peste presenta una delicada cápsula. Se colorea bipolarmente con todos los colorantes de anilina usuales, mostrándose más intensamente teñida en los polos. Es gramnegativa.

La bacteria de la peste se caracteriza por su marcada variabilidad individual (polimorfismo). En los frotis de órganos y en los de cultivos jóvenes presenta forma ovoide, pero en los cultivos obtenidos en medios sólidos se hace alargada, a veces, filiforme. Cuando se agrega al agar sal común, crece adoptando formas diversas, extrañas (esféricas, de forma de matraz, filiformes, granulares), que, generalmente, se consideran involutivas. En las bacterias de la peste se ha demostrado la existencia de formas filtrables.

Cultivo. La pasteurella pestosa es aerobia, pero puede crecer también en condiciones anaerobias. Se cultiva en los medios corrientes, con un pH de 6,9-7,0. Su temperatura óptima de desarrollo es de 25-30°C, pero se desarrolla también a temperaturas desde 0 a 45°C y con un pH de 5,8 a 8,0.

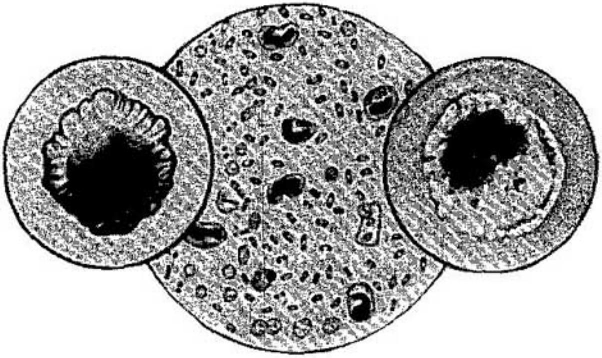


Fig. 83. Pasteurellas de la peste. Preperación de frotis de pus de bubón y colonias en agar-caldo peptonado

En el agar inclinado crece el cultivo bajo la forma de una masa mucilaginosa, transparente. En las placas de agar forma colonias con una parte central blanco-turbia, rodeada de un borde festonado (ver fig. 83), que recuerda un encaje o a un "pañuelo de encaje arrugado".

En el caldo forma una película superficial, con formaciones filiformes, que descienden hacia abajo, parecidas a estalactitas, además de originar un precipitado en copos.

En calidad de estimulantes del crecimiento se emplean la sangre fresca hemolizada y el extracto de sarcinas o sarcinas vivas ("nodrizas"). Esto tiene, sobre todo, una gran importancia en los casos en que el material que se siembra contiene reducido número de microorganismos.

La pasteurella de la peste posee una variabilidad, dentro de la especie, disociando con relativa facilidad de la forma R, a la que está asociada su virulencia, a la forma avirulenta S. Este tránsito tiene lugar a través de la forma O.

Bajo la influencia del bacteriófago se originan formas S estables, próximas a la pasteurella de la seudotuberculosis de los roedores. Una gran importancia práctica tienen, sobre todo, las cepas vaccinales de la peste, que se emplean para la preparación de vacunas vivas.

Propiedades enzimáticas. El agente etiológico de la peste no liquida la gelatina ni forma indol, reduce los nitratos a nitritos y fermenta, con formación de ácidos, la glucosa, la levulosa, la maltosa, la galactosa, la xilosa, la manita y la arabinosa (no siempre). Algunas cepas fermentan la glicerina, pero otras no. El diagnóstico diferencial del agente etiológico de la peste y el de la seudotuberculosis de los roedores presenta grandes dificultades. A diferencia de la pasteurella de la seudotuberculosis de los roedores, el agente etiológico de la peste no desintegra la adonita y es muy raro que fermente la ramnosa y la lactosa (tabla 16).

Tabla 16

Caracteres diagnóstico-diferenciales de las pasteurellas de la peste y de la seudotuberculosis de los roedores

Pasteurella pestis	Pasteurella pseudotuberculosis
Se lisa con todos los tipos del fago pestoso	Se lisa únicamente con algunos tipos de fago pestoso
Posee propiedades fibrinolíticas	No posee propiedades fibrinolíticas
Las cepas recientes no fermentan, por lo general, la ramnosa	Las cepas recientes fermentan, por lo general, la ramnosa
No fermenta la adonita	Fermenta la adonita con formación de ácido
Virulenta en la forma R y avirulenta en la forma S	Más virulenta en la forma S y menos virulenta en la forma R
Muy patógena para los cobayos y menos patógena para los conejos	Débilmente patógena para los cobayos y muy patógena para los conejos
Se aglutina con el suero antipestoso hasta su título, pero no se aglutina con el suero antiseudotuberculoso S	La forma R se aglutina con el suero antipestoso, pero raras veces hasta su título; la forma S no se aglutina o se aglutina muy débilmente con el suero antipestoso
No crece en el agar al 3% que no tiene peptona	Da un crecimiento débil en el agar al 3% sin peptona

Toxicogénesis. La pasteurella de la peste es sumamente virulenta para el hombre. Este microorganismo produce una toxina muy enérgica, que posee propiedades de exo y de endotoxina y la capacidad de provocar la hemólisis de los eritrocitos y de disolver la fibrina. Las cepas continentales producen una substancia tóxica, la ureasa. La toxina se ha obtenido pura, en forma de preparado activo, que consta de nitrógeno, fósforo, azufre e hidratos de carbono. Su toxicidad es extraordinariamente elevada: en cada miligramo de nitrógeno se encuentran 86.000 dosis mortales para el ratón.

Estructura antigénica. La pasteurella de la peste contiene 10 antígenos, de los que el A es un antígeno capsular específico, termolábil (polisacárido); el B es un antígeno somático no específico, termostable (proteínico) y el C es una substancia capsular, de la que depende la actividad inmunogénica de la vacuna. Basándose en estos datos, se ha elaborado un método para obtener sueros antipestosos, mediante la hiperinmunización de los caballos con antígeno complejo de polisacáridos específicos, obtenido de la substancia capsular de la bacteria de la peste. Además de los antígenos capsular y somático, se encuentra en el cuerpo de las bacterias un antígeno somático superficial. Con el método de precipitación en agar se han encontrado en el agente de la peste antígenos comunes a las bacterias coli-tíficas y disentéricas.

Clasificación. En la actual clasificación, el agente etiológico de la peste se ha incluido en el orden de las Eubacteriales, familia de las Brucellaceae y género Pasteurella.

La pasteurella de la peste existe en dos variedades. Una de ellas fermenta la glicerina, produce ureasa, se aísla en los focos continentales de la peste, cuyo reservorio lo constituyen los roedores que pasan el sueño invernal (marmotas, citilos y otros), y contiene un antígeno especial. La otra variedad (oceánica) no fermenta la glicerina, no posee actividad ureásica ni el antígeno peculiar de la primera variedad, aislándosela de los focos de ratas. Portadores fundamentales de esta variedad de pasteurellas son los roedores de la familia de los múridos. Existen cepas que poseen propiedades intermedias.

Resistencia. El agente etiológico de la peste soporta bien las bajas temperaturas: a 0° no sucumbe en el término de 6 meses y se conserva vivo en los vestidos durante 5-6 meses; en el suero estéril y en la leche, durante 90 días; en los cereales y en los cadáveres, durante 40 días; en el agua, durante 30; en el pus de los bubones, durante 20-30; en los esputos, durante 10; en los frutos y las verduras, durante 6-11 y en el pan, durante 4 días.

Las pasteurellas de la peste son muy susceptibles a la desecación y a las temperaturas elevadas: la ebullición las mata en un minuto; el calentamiento a 60°C en una hora. Bajo la influencia de una solución de fenol al 5% mueren en 5-10 minutos y en una solución de lisol al 5%, en 2-10 minutos.

Patogenicidad para los animales. Son susceptibles a la peste los roedores: la rata negra, la rata gris, los ratones, los citilos, los gerbillinos de regiones meridionales y las marmotas (tarbaganos). El número de especies de roedores, que enferman espontáneamente de peste, es superior a 300. Además, 19 especies de roedores son susceptibles a la peste, cuando se les inocula experimentalmente. En 1911, en las estepas de Astrakán murieron los camellos; las personas que utilizaron para su alimentación carne de camello, se contagiaron de la peste. En condiciones naturales son susceptibles a la peste los cerdos, las ovejas y cabras, los asnos y los mulos, los perros, gatos, monos y algunos carniceros salvajes.

Pero su importancia epidemiológica no es muy grande.

Entre los animales de laboratorio los más susceptibles son el cobayo, los ratones blancos, las ratas blancas y los conejos. La peste de los animales de laboratorio se acompaña de sepsis, necrosis en el lugar de la inoculación, aumento de tamaño de los ganglios linfáticos y del bazo, de la aparición de hemorragias cutáneas y mucosas (septicemia hemorrágica).

Patogénesis y enfermedad humana. La peste fue en el pasado una terrible enfermedad, que devastó, más de una vez, países enteros. En el siglo VI, durante un período de 50 años, murieron de peste cerca de 100 millones de personas. Sobre todo, sufrieron gravemente de esta enfermedad las poblaciones del Oriente del Imperio Romano. En el siglo XIV se desarrolló una pandemia de peste, que fue denominada entonces, la "muerte magna" o "negra" de la que sucumbieron 25 millones de personas en Europa (1/4 de la población) y 35 millones de Asia.

Desde 1894 a 1938 murieron de peste, en diversos países del mundo, 13 millones de personas.

Tampoco han desaparecido en estos últimos tiempos los casos de peste. En la actualidad, también se registran casos de peste, sobre todo, en las regiones endémicas de Asia y Africa. Según los datos de la OMS (Organización Mundial de la Salud), desde 1921 a 1950 se registraron en todos los países 2.541.461 de casos de enfermedad, desde 1951 a 1961 (inclusive 28.323 y desde 1961 a 1965, 6.015).

La peste es una zoonosis transmisible, una infección especialmente peligrosa, que tiene sus focos naturales; los agentes etiológicos, los transmisores y los animales (que sirven de reservorio de los agentes etiológicos) existen desde tiempo ilimitado en las condiciones naturales. La infección de peste se produce, preferentemente, por intermedio de las pulgas de los roedores, la orina de estos animales y las deposiciones fecales de las pulgas. La pulga de la rata negra (Xenopsylla cheopis) y de las ratas grises (Ceratophyllus fasciatus), cuando se han infectado de peste, no pueden deglutir sangre, a consecuencia de la obturación (bloqueo) de la entrada en el estómago (proventriculus) por las bacterias de la peste, por lo que, al volver a picar, tienen que vomitar la sangre deglutida, expulsando, junto con ésta, bacterias de la peste. La pulga del hombre también puede actuar como transmisor del agente de la peste.

Entre los animales que viven en la estepa actúan como reservorios de pasteurellas las marmotas (tarbaganes) y los citilos, que, al terminar el verano y comenzar el otoño, caen en el sueño invernal. Durante el período del sueño invernal se detiene, en gran medida, el desarrollo del proceso infeccioso, disminuyendo bruscamente la temperatura de los animales y reduciéndose también su reactividad. Durante este período no se genera ninguna inmunidad, por lo que, al comenzar la primavera, los roedores, que son portadores de bacterias de la peste, pueden enfermar y contagiar a las crías.

La inmunología contemporánea de la peste recibió una base científica gracias a los trabajos de D. Zabolotny, G. Minch, I. Deminski, N. Klodnitski y muchos otros, que, fundándose en un abundantísimo material de observaciones, demostraron el papel de los roedores salvajes (los citilos y las marmotas), como depósitos de los agentes etiológicos y fuente de la peste en la naturaleza. Gracias a los trabajos de los citados investigadores, se pudo organizar un sistema racional de medidas contra la peste, cuya realización contribuyó a la liquidación de las epidemias de peste en la Unión Soviética.

El agente etiológico de la peste penetra en el organismo del hombre a través de la piel lesionada (a veces, de las mucosas). En la forma pulmonar de la peste, las pasteurellas se transmiten por vía aérea, por gotitas, con los esputos, en los momentos de los golpes de tos o de la conversación con un enfermo. En el lugar por el que ha penetrado el agente etiológico, no siempre se presentan fenómenos inflamatorios. Según el lugar de localización del microorganismo, de la virulencia de la pasteurella, de la reactividad del organismo y del grado de inmunidad celular y humoral, la peste humana puede ser cutánea, bubónica, cutáneo-bubónica, séptica primaria, séptica secundaria, pulmonar primaria, pulmonar secundaria o intestinal.

La peste comienza de repente, sin manifestaciones prodrómicas: aparece un escalofrío con temblores, intensa cefalalgia y vértigos. La facies empalidece, tomando un tono azulado y una expresión de profundo sufrimiento (de horror), que ha recibido la denominación de facies péstica. En cada forma de peste hay sus manifestaciones clínicas específicas. Antes del empleo de la estreptomicina, la mortalidad por la peste era del 40 al 100 %. Al hacerse la autopsia de los cadáveres se encuentran focos inflamatorios en los ganglios linfáticos, derrames sanguíneos y periadenitis hemorrágicas. En los ganglios linfáticos y en el tejido celular subcutáneo se encuentran pasteurellas de la peste, en gran cantidad. La fagocitosis está deprimida. Hay una marcada desintegración de los bubones y necrosis. En la piel se observan pequeñas hemorragias. El hígado está aumentado de tamaño, presentando hemorragias y necrosis. El bazo tiene una tonalidad rojiza oscura y está aumentado de tamaño.

Los focos neumónicos adquieren un carácter confluyente, de neumonía lobar; los pulmones están aumentados de tamaño y aparecen de color rojo-violeta o gris-rojizo, hiperémicos, edematosos, conteniendo gran cantidad de bacterias de la peste.

Inmunidad. Después de haber sufrido la enfermedad, las personas presentan una inmunidad firme y duradera. Este hecho era ya conocido en la antigüedad por los naturales de diversos países en que se observaba esta enfermedad, por lo que utilizaban las personas que habían padecido la peste para que cuidasen de los enfermos y se ocupasen del enterramiento de los cadáveres.

La inmunidad postinfecciosa y postvaccinal tiene, preferentemente, un carácter fagocitario. Una importancia especial tienen las opsoninas, que facilitan el incremento de la actividad fagocitaria de las células del sistema linfoide-microfágico.

Diagnóstico de laboratorio. Las investigaciones se llevan a cabo en laboratorios especiales, utilizando trajes antipestosos y observando un régimen severo en el trabajo. Según la forma clínica y la localización del agente etiológico, se usan diferentes objetos para la toma de pruebas: el contenido del bubón (en la forma bubónica), la secreción de las ulceraciones (en la forma cutánea), las mucosidades de la faringe y los esputos (en la forma pulmonar), sangre (en la forma septicémica), los materiales de autopsia (órganos, sangre, contenido de los ganglios linfáticos, pulmones) y cadáveres de roedores, pulgas, productos alimenticios, agua, aire y otros. La investigación se lleva a cabo por etapas:

1. Microscopia de los frotis, fijados en la mezcla de Nikiforov y teñidos por el método de Gram y, con azul de metileno, por el método de Löffler.

2. Siembra del material que se investiga en medios nutritivos, para obtener cultivos puros y hacer su identificación.

Para impedir el desarrollo de la microflora concomitante, se añaden a cada 100 ml de agar-peptona, 1 ml de solución de sulfito sódico al 2,5% y 1 ml de solución saturada de violeta de genciana en alcohol, diluido al 1: 100 en agua destilada. Para inactivar el fago de la peste, antes de hacer la siembra, se pone en el cultivo 1,0 ml de suero antifago.

3. Prueba biológica en cobayos, que se practica con el cultivo puro que se ha aislado, así como con material del que sea difícil obtener cultivos. En este último caso, el material que se investiga, en forma de espesa suspensión, se frota a los cobayos, en una zona de piel previamente afeitada de la región abdominal. Ante la presencia de bacterias de la peste, los animales sucumben entre el 5° y el 7° día. Para acelerar el diagnóstico, los cobayos inoculados se pueden sacrificar al 2°-3er día, para obtener de sus órganos cultivo puro de las bacterias de la peste.

La identificación de las pasteurellas de la peste se hace basándose en la determinación de sus propiedades morfológicas, culturales y enzimáticas, en la fagolisis y la aglutinación del cultivo que se ha aislado, haciendo su comparación y diferenciándolo con las propiedades del agente etiológico de la seudotuberculosis de los roedores (ver tabla 16). La prueba biológica desempeña un papel decisivo en el diagnóstico de la peste.

Al hacerse la investigación de los roedores muertos se utiliza la reacción de termoprecipitación.

En vista de la importancia que tiene el diagnóstico oportuno de la peste, se han propuesto en estos últimos años métodos acelerados para el diagnóstico de laboratorio de esta enfermedad.

Tratamiento. Para el tratamiento de los enfermos de la peste se emplea actualmente la estreptomicina. La eficacia de este preparado es muy elevada, permitiendo la curación de un elevado tanto por ciento de casos, incluso en las formas pulmonares. Se obtienen buenos resultados prescribiendo la estreptomicina con cloromicetina o con tetraciclina y suero antipestoso. Además, para el tratamiento de los enfermos de peste se recomienda inyectar penicilina, clortetraciclina o albomicina y preparados del grupo de las sulfamidas.

Profilaxis. Las medidas generales de profilaxis son las siguientes:

1) Diagnóstico precoz de la peste, sobre todo, cuando aparecen los primeros casos.

2) Aislamiento inmediato y hospitalización de los enfermos, con establecimiento de cuarentena. Para las personas que se encontraban en contacto con los enfermos, se establece la cuarentena por un período de 6 días y se les prescribe un tratamiento profiláctico con estreptomicina.

3) Observación de los enfermos aislados: cuando hay sospechas de contacto con material infeccioso, el aislamiento de algunas personas o de grupos de personas tiene que ir acompañado de una visita selectiva, de la medición de la temperatura dos veces al día y la observación durante todo el tiempo posible de incubación.

4) Realización de una minuciosa desinsectación y desratización en los focos.

5) Defensa individual del personal médico, administrándole profilácticamente estreptomicina y vacunándolo.

6) Medidas profilácticas y observación sistemática, llevadas a cabo por laboratorios, estaciones e institutos antipestosos en las zonas que son endémicas con relación a la peste.

7) Cumplimiento de las convenciones internacionales respecto a la profilaxis de la peste (desratización y desinsectación de los buques, aviones, trenes, puertos, con establecimiento, en caso de necesidad, de la cuarentena obligatoria, inexcusable, para los pasajeros).

8) Garantización de la defensa de las fronteras contra la intromisión de la peste.

La profilaxis específica se lleva a cabo con vacuna viva EV.

En la Unión Soviética la vacuna antipestosa se prepara con las cepas EV. Se expende en estado de desecación y se inyecta subcutánea, intracutánea o percutáneamente una o dos veces. La inmunidad dura alrededor de un año. Según sea la situación epidémica, se efectúa la revacunación cada 6 u 8 meses.

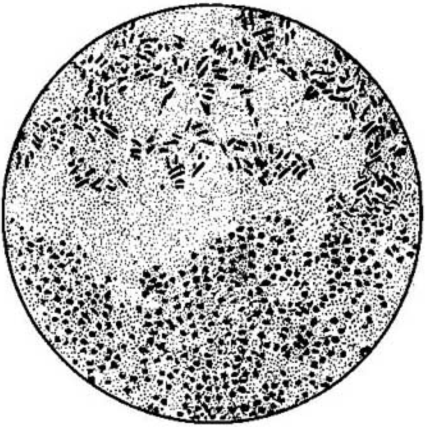


Fig. 84. Agente de tularemia bastonados y en forma de cocos

AGENTE ETIOLOGICO DE LA TULAREMIA

El agente etiológico de la tularemia (Francisella tularensis) fue descubierto en 1912 por G. McCoy y C. Chapin en la región de Tulare (California) y estudiado más detenidamente por E. Francis.

Morfología. Las bacterias de la tularemia son de forma cocácea y bastonada (fig.84), con dimensiones de 0,2 a 0,7 micras. En los cultivos viejos se conservan las formas semejantes a cocos, que son inmóviles, poseen policromatismo, se colorean negativamente por el método de Gram y, aunque no siempre, forman una delicada cápsula, cuando crecen en el organismo de los animales.

Las bacterias de la tularemia presentan polimorfismo, pudiendo presentarse en forma de pesas, de cocos de muy pequeñas dimensiones (0,1-0,2 micras), que atraviesan bien los filtros; de cocos medianos y de grandes esferas o de esferas con abultamientos, parecidos a brotes de crecimiento. En los frotis se presentan en forma bastonada y filiforme, de una longitud hasta de 8 micras. En los órganos de los animales, las bacterias de la tularemia se encuentran en forma de cocobacterias o de cocos bastonados; en los cultivos se encuentran, preferentemente, formas cocoideas. En los cultivos poco virulentos (cepas de vacunas) tienen forma de cocos, de mayores dimensiones que las bacterias de las cepas virulentas y, por lo general, carecen de cápsula.

Cultivo. La bacteria de la tularemia es aerobia, no crece en los medios usuales y se desarrolla bien a 37°C en medios ricos en vitaminas, como, por ejemplo, en el medio de yema de huevo, que consta de 60 partes de yema de huevo y 40 partes de solución salina al 0,85% con un pH de 6,7-7,4. Las siembras se mantienen en el termostato de 2 a 14 días.

Las bacterias de la tularemia se multiplican en el agar-cistina, que contiene 0,05 a 0,1% de cistina y 1% de glucosa. Después de que se ha hervido la mezcla y se la ha dejado enfriar durante algunos minutos, hasta que alcanza la temperatura de 40-50°C, se le agrega sangre desfibrinada de conejo, en la proporción necesaria para que corresponda al 5-10% del cultivo. Las bacterias crecen en forma de colonias de color blanco-lechoso. El agente etiológico de la tularemia se puede cultivar en medios que contengan tejidos de cerebro, bazo o hígado, extractos de corazón, levadura de cerveza o harina de pescado, en los que hay vitaminas, que son indispensables para su crecimiento. Los cultivos de museo pueden conservarse en medios sólidos durante 2 a 6 meses. Las bacterias de la tularemia pueden desarrollarse en el saco vitelino del embrión de pollo de 12 días.

Al cultivarse en condiciones artificiales, las bacterias de la tularemia pierden su antígeno Vi, al que están vinculadas su virulencia y su capacidad inmunógena.

Propiedades enzimáticas. Las bacterias de la tularemia desintegran las proteínas, con formación de ácido sulfhídrico, pero no forman indol; fermentan, con formación de ácidos, la glucosa, la levulosa, la manosa, la maltosa y, de manera inconstante, la dextrina, la sacarosa y la glicerina. Sus cualidades bioquímicas no son estables, modificándose con relativa rapidez, en dependencia, no tanto de las propias bacterias, como del medio de cultivo y de la capacidad que tengan para desintegrar las proteínas, cuyos productos de descomposición enmascaran los ácidos que se forman simultáneamente.

Toxicogénesis. No se ha demostrado que la bacteria tularense posea una toxina soluble. Su virulencia está relacionada con el antígeno Vi. La demostración de la existencia de una toxina está dificultada por el hecho de que este microorganismo se desarrolla mal en los medios líquidos.

Estructura antigénica. Las reacciones de aglutinación y de precipitación poseen una marcada especificidad. Se ha demostrado que las bacterias de la tularemia contienen haptenos específicos, termostables.

En las reacciones de aglutinación se ha demostrado, que los antígenos de estas bacterias son comunes a los de las brucellas, lo que hay siempre que tener en cuenta en la práctica del diagnóstico serológico de estas infecciones.

Los cultivos de forma R únicamente contienen antígeno O, son avirulentos y carecen de propiedades inmunogénicas. Es típica la variedad S, que posee antígenos Vi y O. Las formas intermedias SR contienen antígeno O y Vi en cantidad algo menor. Con ellas se preparan las vacunas vivas. Cuando se cultiva durante mucho tiempo las bacterías de la tularemia en medios artificiales, se produce el paso de todo el cultivo a su forma R.

En vista de que la pérdida completa de la virulencia se acompaña también de la pérdida de las propiedades inmunogénicas, en las cepas de bacterias tularémicas, destinadas a preparar las vacunas, hay que mantener un cierto grado de virulencia, merced a su pase a través de los ratones blancos ("virulencia residual").

Clasificación. Entre las bacterias de la tularemia se distinguen dos variedades: la americana, que es altamente virulenta para los conejos y que fermenta la glicerina, y la europea, que es poco patógena para los conejos y no fermenta la glicerina. La primera variedad es, también, más virulenta para el hombre, en el que provoca una mortalidad hasta del 5-6% entre las personas que enferman de ella, mientras que la segunda variedad no provoca, en el hombre, más que una mortalidad reducida (0,5%).

Resistencia. El agente etiológico de la tularemia se conserva en glicerina durante 240 días; en los cereales, durante 130; en el agua y en los cadáveres de los roedores, durante 90; en el pan cocido, durante 20 y en el terreno 10 días. A bajas temperaturas se conserva durante largo tiempo (hasta más de tres meses).

Las bacterias de la tularemia sucumben en el curso de 10 a 15 minutos bajo la acción de una solución de lisol al 3%, de cresol, de jabón cresolado, de formalina o de alcohol. También sucumben cuando se las somete a una temperatura de 60 grados durante 10 a 15 minutos y bajo la influencia de radiaciones directas, en 30 minutos.

Patogenicidad para los animales. Son susceptibles a las bacterias de la tularemia las ratas de agua, los roedores campestres (Microtus), las ratas grises, los ratones caseros y de bosque, las liebres, los citilos, los burunducs (Tamias sibiricus), los hamsters, las ondatras, los gerbillinos, los topos, los sorícidos y otros animales. Entre los animales caseros enferman los camellos, las ovejas, los gatos, los perros y los cerdos y, entre los de laboratorio, los cobayos y los ratones blancos.

A los cobayos se les inocula por vía intraperitoneal, subcutánea, intracutánea o percutánea. En los animales inoculados se observa elevación de la temperatura, apatía, pérdida de peso; el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos inguinales aumentan de tamaño y se inflaman. Mediante la investigación bacteriológica se encuentran bacterias en el bazo, el hígado, la médula ósea, los ganglios linfáticos y la sangre tomada del corazón.

El agente de la tularemia se caracteriza por su múltiple capacidad de adaptación, que le permite desarrollarse en más de 70 especies de vertebrados y 60 especies de artrópodos, capaces de transmitir la tularemia, aunque los más importantes, desde el punto de vista epidemiológico, sean las ratas de agua, los roedores campestres, los ratones, las ondatras y, entre los animales domésticos, las ovejas. Entre los transmisores se cuentan los tábanos, las garrapatas, los mosquitos y los moscones del género Culicoides.

Patogénesis y enfermedad humana. La tularemia es una zoonosis. Las personas se inoculan de tularemia por vía alimenticia o por el polvo-aire. El agente etiológico puede atravesar la piel y las membranas mucosas, así como penetrar con ayuda de las picaduras de artrópodos e insectos (garrapatas, tábanos, mosquitos y otros).

Según su vía de penetración, la bacteria se localiza en la piel, en las mucosas, en los ganglios linfáticos, en las vías respiratorias, en el tracto gastrointestinal y en otros órganos, provocando la aparición de las formas clínicas correspondientes (bubónica, bubono-ulcerosa, ocular, anginoso-bubónica, abdominal o intestinal, pulmonar y generalizada o séptica primaria). En cada forma de enfermedad se afectan todos los tejidos y órganos, a consecuencia de la bacteriemia.

Por su duración, la tularemia puede ser aguda, crónica o recidivante y, por su gravedad, leve, grave o de mediana gravedad.

La tularemia se acompaña del desarrollo de alergia, que aparece en el curso de la enfermedad y se mantiene durante muchos años, a veces, toda la vida.

La letalidad es de poca importancia en estos últimos años. A causa del empleo intenso de los antibióticos, la enfermedad termina, en la mayoría de los casos, por su curación.

Por el carácter de su propagación y de sus vías de contagio, los brotes epidémicos de tularemia se dividen en *industriales*, que están asociados a la caza de ratas de agua y de ondatras; *agrícolas*, que se originan durante la trilla del heno, que se encuentra invadido por roedores del tipo de los ratones; *acuáticos*, que están relacionados con el uso del agua infectada; *alimenticios*, en los que la infección se debe a la ingestión de alimentos contaminados, y *transmisibles*, que son provocados por la picadura de insectos o artrópodos hematófagos [garrapatas, moscones (Stomoxys calcitrans) mosquitos y otros].

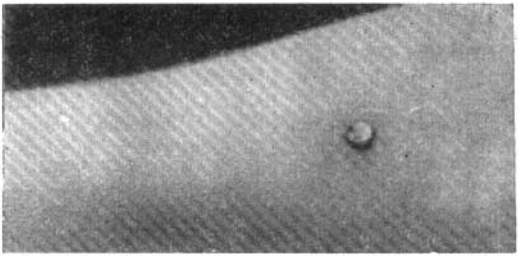


Fig. 85. Prueba cutánea positiva de tularemia

Inmunidad. Después de haber sufrido la enfermedad queda una inmunidad firme y prolongada, que, por su carácter, es tisular y humoral.

Diagnóstico de laboratorio. Como quiera que esta enfermedad tiene muchos síntomas comunes con la peste, la pústula maligna, los tifus abdominal y exantemático, la gripe, el paludismo y la brucelosis, el diagnóstico diferencial presenta dificultades. Un papel decisivo para la diferenciación de la tularemia, con respecto a otras enfermedades, lo juegan las investigaciones de laboratorio. El diagnóstico de la tularemia se hace teniendo en cuenta las particularidades de la enfermedad, que pueden descubrirse fácil y rápidamente, con ayuda de los métodos de laboratorio.

1. Como quiera que el estado alérgico se produce al 3er-5° día de la enfermedad, para el diagnóstico precoz de la misma se hace la prueba intracutánea o percutánea con tularina. Generalmente, se inyecta 0,1 ml (10 millones de cuerpos bacterianos muertos) intracutáneamente o se pone 1 gota (50 millones) en la piel. En los enfermos de tularemia, la prueba aparece positiva ya a las 6-12 horas después de la aplicación de la tularina (fig. 85). Las pruebas alérgicas pueden ser positivas en los convalecientes y en los vacunados, lo que hay que tener en cuenta al diferenciar esta afección de otras infecciones.

2. A la segunda semana de enfermedad, se acumulan en la sangre de los enfermos aglutininas, para cuya investigación se practica la reacción de aglutinación por los métodos ordinarios y por el método de la gota sanguínea. En muchos casos, la reacción de aglutinación puede ser positiva también con las suspensiones bacterianas de Brucellas (diagnosticum), como resultado del carácter común que tienen algunos antígenos tularémicos y brucelosos.

3. Para obtener un cultivo se emplea el método biológico, ya que, al tratar de obtener el mismo directamente del enfermo, siem-

pre da resultados negativos. Se inoculan ratones blancos o cobayos con el material de los enfermos (obtenido por punción de los bubones, las escarificaciones de las ulceraciones, la secreción conjuntival, las falsas membranas de la nasofaringe, los esputos o la sangre). La prueba biológica se lleva a cabo en laboratorios especiales, cumpliéndose el régimen establecido. Si en el material que se investiga hay bacterias de la tularemia, los animales, inoculados experimentalmente, mueren al cabo de 4-12 días. Se les hace la autopsia y de los órganos se hacen frotis y preparados por impresión y siembras en medio de huevo coagulado, para obtener cultivo. El cultivo que se obtiene se somete a una investigación microscópica, microbiológica y biológica. Si después de la primera inoculación de los cobayos no se logró obtener un cultivo, se vuelven a inocular otros cobayos con emulsión de los órganos de los animales de la primera inoculación.

4. El diagnóstico de laboratorio de la tularemia en los roedores se hace con ayuda de la investigación microscópica de frotis y preparados por impresión, hechos con órganos; se hace, además, la reacción de precipitación en anillo (termoprecipitación) y las pruebas biológicas.

Se investiga también el agua, los productos alimenticios y los insectos hematófagos, mediante la práctica de pruebas biológicas.

Tratamiento. Se prescribe estreptomicina, clortetraciclina, tetraciclina, oxitetraciclina, levomicetina y vacuna preparada con baterias tularémicas muertas.

Profilaxis. Esta consta de lo siguiente:

1) Observación sistemática y recuento absoluto y relativo de todos los roedores y la desratización.

2) Lucha contra la multiplicación masiva de los roedores.

3) Práctica de medidas pertinentes en las zonas agrícolas para su defensa contra la invasión de roedores, afectados de tularemia.

4) Garantizar la protección del agua y de los productos alimenticios contra los roedores.

5) Realización de la lucha contra las garrapatas, los tábanos, los moscones, los mosquitos y la defensa contra ellos.

6) Profilaxis específica con vacuna viva.

La vacuna se expende en estado desecado. Se emplea una vez percutáneamente. La duración de la inmunidad postvaccinal es de 3 a 6 años. La vacuna antitularémica no desmerece, por su eficacia, de las mejoras vacunas, como, por ejemplo, de la antivariólica.

En estos últimos años, en la Unión Soviética y en muchos otros países, se investiga la posibilidad de perfeccionar las vacunas existentes, en particular, para obtener una vacuna química, capaz de proporcionar una inmunidad contra la infección aerógena.

En 1886, el bacteriólogo inglés D. Bruce encontró en la isla de Malta el agente etiológico de la fiebre de Malta, en el bazo de un cadáver humano. En 1887 lo obtuvo en cultivo puro.

En 1896, el investigador danés W. Bang estableció la etiología del aborto infeccioso del ganado vacuno. En 1914, el investigador americano J. Traum obtuvo de los cerdos el microbio que producía en estos animales el aborto infeccioso.

En 1918 la investigadora americana A. Evans estudió más detenidamente estos microorganismos y llegó a la conclusión de que, por sus propiedades fundamentales, son muy semejantes entre sí. Por este motivo, la citada microbióloga reunió todos los agentes citados en un género común, al que dio el nombre de Brucella, en honor de D. Bruce, que fue el primero que descubrió el agente etiológico de la brucelosis. Todas las denominaciones antiguas (fiebre de Malta, fiebre mediterránea, enfermedad de Bang, aborto infeccioso de los cerdos y otras) se han sustituido por una denominación común: la de brucelosis. Las brucellas pertenecen a la familia de las Brucellaceae.

Morfología. Las brucellas son microorganismos pequeños, de aspecto de cocos ovoides, de un tamaño de 0,3-0,4 micras (fig. 86). Hay formas alargadas que tienen de 0,4 a 3 micras de longitud y 0,4 micras de grosor. En el microscopio electrónico, las brucellas del ganado vacuno y del cabrío tienen formas de cocos y de cocobacterias, mientras que las brucellas de los cerdos asemejan bastones. Todas son gramnegativas (ver fig. 117, 1), son inmóviles, no forman esporas ni cápsulas (algunas cepas forman, a veces, cápsulas).

Cultivo. Las brucellas son aerobias; cuando se siembra material obtenido de enfermos, se desarrollan lentamente, en el curso de 8-15 días; a veces, aparecen las colonias al 3er día, pero, en muchos casos, no se desarrollan hasta pasado un

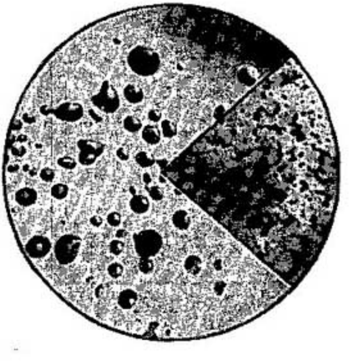


Fig. 86. Cultivo puro y colonias de Brucella melitensis

mes. Los cultivos de laboratorio crecen, cuando se resiembran, a las 24-48 horas. Las brucellas se cultivan en medios con un pH de 6,8-7,2. La temperatura óptima de crecimiento es de 37° y sus límites de temperatura, entre los cuales crecen, son de 6° y 45° C.

Las brucellas pueden crecer en los medios usuales, pero los más convenientes son el agar-hígado y el caldo-hígado. En el agar-hígado las brucellas forman colonias circulares, lisas (ver fig. 86), de una tonalidad blanquecina o de madreperla; en el caldo-hígado producen enturbiamiento, con formación ulterior de un precipitado de aspecto mucoso en el fondo del tubo. Las brucellas se cultivan bien en huevos no fecundados y en el saco vitelino de los embriones de pollo de 10 a 12 días.

El desarrollo de las brucellas del tipo bovino (Brucella abortus) sólo tiene lugar en presencia de 10% de ácido carbónico, que, para ellas, constituye un factor de crecimiento.

En las brucellas se ha demostrado el fenómeno de la disociación de la forma S a la forma R. También se han encontrado formas L. En estos microorganismos está muy acentuada la capacidad de adaptación, pudiendo acomodarse con facilidad a crecer en medios nutritivos, en los que no se podían cultivar las primeras generaciones. Por ejemplo, las brucellas del ganado vacuno, que en las primeras generaciones únicamente crecen en presencia del ácido carbónico, en las sucesivas resiembras se desarrollan incluso sin éste ácido.

La conservación prolongada de las brucellas en medios de cultivo se acompaña de una acentuada disminución de su virulencia y de la pérdida del antígeno Vi.

Propiedades enzimáticas. Las brucellas no liquidan la gelatina ni forman indol. Algunas especies producen ácido sulfhídrico, descomponen la urea y la asparagina, reducen los nitratos a nitritos, hidrolizan las proteínas, las peptonas y los aminoácidos, con formación de amoníaco y de ácido sulfhídrico. Generalmente, no fermentan los hidratos de carbono, aunque algunas, no muchas, cepas fermentan la glucosa y la arabinosa.

Toxicogénesis. Las brucellas no producen toxinas solubles. Como resultado de la desintegración de los cuerpos bacterianos, se forma una endotoxina que posee propiedades específicas y que puede ser utilizada para efectuar las pruebas alérgicas cutáneas.

Estructura antigénica. Las brucellas contienen cuatro antígenos: A, M, E y R. En las brucellas del ganado ovino y cabrío predomina el antígeno M, mientras que en las de las demás especies se encuentra el antígeno A. De las brucellas del ganado vacuno y cabrío se han aislado substancias de naturaleza polisacárida, que no poseen especificidad de tipo. En la actualidad se sabe, que las brucellas de los tres tipos contienen 7 antígenos (1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7), dispuestos en forma de mosaico en la superficie de las células bacterianas. Las brucellas tienen un antígeno común con las bacterias de la tularemia.

En estos últimos años se ha demostrado, que las brucellas, además del antígeno O, poseen un antígeno Vi termolábil, complementario. Experimentalmente se ha demostrado, que la inmunización, hecha por separado, con los antígenos Vi y O, no proporciona una defensa completa de los animales contra la infección, mientras que la inmunización simultánea con todos los antígenos da buenos resultados.

Clasificación. Las brucellas se dividen en tres especies: 1) brucellas del ganado ovino y cabrío (Brucella melitensis); 2) brucellas del ganado vacuno (Brucella abortus); 3) brucellas del ganado de cerda (Brucella suis). Las tres especies poseen la propiedad de otorgar una inmunidad cruzada. Las brucellas se diferencian fundándose en los caracteres expuestos en la tabla 17.

Tabla 17

Característica diferencial de las brucellas

Denominación de la Brucella	Condición del cultivo	Acción bacteriostática de los colorantes				
		Fucsina al 1 : 25.000	Tionina al 1 : 50.000	Metil violeta al 1 : 100.000	Pironina al 1 : 200.000	Formación de H_2S
Br. melitensis	Aerobias	+	+	+	+	—
Br. abortus	En presencia de 5—10% de CO^2	+	—	+	+	+
Br. suis	Aerobias	—	+	—	—	+

Signos convencionales: + crecimiento, eliminación de H_2S; = ausencia de crecimiento y de eliminación de H_2S.

Dentro de dos especies de brucellas (Br. abortus y Br. suis) se han descrito los tipos I, II y III, que constituyen, verosímilmente, sólo variedades de estas especies, que han perdido en parte o totalmente la virulencia.

La diferenciación de las brucellas puede hacerse, también, por la reacción de adsorción de las aglutininas, con ayuda de la cual se establece el tipo de Brucella, así como la relación genética existente entre ellas.

Al hacerse la identificación de las brucellas es indispensable tener en cuenta las modificaciones de su estructura antigénica. Las brucellas modificadas, que no se pueden identificar por los métodos generalmente aceptados, se diferencian con ayuda de los sueros aglutinantes del antígeno Vi y con la del fago brucelósico.

Resistencia. Las brucellas se caracterizan por su gran resistencia y capacidad vital: se conservan durante largo tiempo a bajas temperaturas. Durante el invierno, en el terreno, en la orina, en las deposiciones fecales de los animales, en el estiércol, en el polvo del heno y en el salvado, las brucellas sobreviven hasta cuatro meses y medio; en la nieve, el hielo, en la mantequilla y en el requesón hasta 4 meses. En la lana de las ovejas viven las brucellas hasta 3-4 meses; en el polvo 30 días, en la carne 20 y en la leche 7.

Las brucellas son sensibles a las temperaturas elevadas y a las substancias desinfectantes. Bajo la influencia de la temperatura de 60° C sucumben en el término de 30 minutos; a la de 70° C, en 10 minutos y a la de 80-95° C, en 5 minutos. A la temperatura de la ebullición mueren en el término de algunos segundos. Las brucellas son muy sensibles al fenol, la creolina, la formalina, la cloramina y otras substancias desinfectantes. Los mejores resultados se obtienen con el empleo de una solución de ácido clorhídrico al 1% en combinación con solución de cloruro sódico al 8%.

Patogenicidad para los animales. Son susceptibles a las brucellas los animales de ganado lanar y cabrío (ovejas, cabras), vacuno (vacas), cerdos, caballos, camellos, ciervos, perros, gatos, roedores ratas, ratones, citilos, hamsters, conejos, ratones campestres, ratas de agua y otros).

En los animales, la brucelosis sigue un curso agudo y de forma larvada, clínicamente. Las manifestaciones más típicas de la brucelosis en las ovejas y las cabras son los abortos o el nacimiento de crías incapaces de sobrevivir. La brucelosis en las vacas se caracteriza por los abortos, la disminución de la producción de leche, adelgazamiento, con la particularidad de que, en algunos casos, cuando se trata de animales debilitados y agotados, no es raro que la enfermedad tenga una terminación fatal. En los cerdos, además de los abortos, se observan artritis, bursitis, orquitis, epididimitis y otras complicaciones. En los caballos y los camellos la brucelosis, en la mayoría de los casos, sigue un curso larvado, observándose, en raros casos, los abortos, pero apareciendo adelgazamiento, adinamia y múltiples abscesos de larga duración.

Son contagiosas las excreciones de los animales enfermos (orina, heces, líquido amniótico y moco vaginal), la leche, sobre todo de cabra y de oveja, y los productos lácteos.

Se ha demostrado que las brucellas poseen la capacidad de emigrar, pasando de los animales en que usualmente habitan a otros de diferente especie. Este hecho tiene una gran importancia epidemiológica y hay que tenerlo en cuenta, al hacer el diagnóstico de laboratorio de la brucelosis y cuando se trata de llevar a cabo medidas profilácticas. Así, por ejemplo, las vacas infectadas con Br. melitensis se convierten en fuente de contagio de las personas con especies virulentas de brucellas.

Entre los animales de laboratorio son susceptibles a la brucelosis los cobayos, que padecen la enfermedad durante 3 meses y sucumben con manifestaciones de lesiones óseas, articulares, de los cartílagos y los ojos. En los animales se observa un intenso adelgazamiento, atrofia de la piel, pérdida del pelo y desarrollo de orquitis. En los ratones, la brucelosis sigue el curso de una septicemia, encontrándose las bacterias en el bazo y en el hígado.

Patogénesis y enfermedad humana. La brucelosis es una zoonosis. Las personas contraen la enfermedad por contagio de los animales (cabras, ovejas, vacas, cerdos), además de que en la epidemiología de la brucelosis humana el papel fundamental lo desempeñan las cabras y las ovejas. En la actualidad, se han acumulado bastantes observaciones que confirman la posibilidad de que, en algunos casos, la infección de las personas sanas se deba a contagio de enfermo de brucelosis, infectado con Brucella melitensis.

El hombre se infecta de brucelosis, lo más frecuentemente, por vía alimenticia, por intermedio de la leche y de los productos lácteos, de las cabras, las ovejas y las vacas. El agente etiológico puede también penetrar en el organismo a través de los tegumentos cutáneos y las mucosas, si están lesionados. Se inoculan, preferentemente, los veterinarios y el personal zootécnico, pastores, obreros de las granjas agrícolas, preparadores del requesón, en los combinados de la industria de la carne, etc. En las condiciones de las empresas agrícolas se observan variaciones estacionales de la brucelosis, durante el período del parto de las cabras y las ovejas (marzo-mayo).

Las brucellas, a partir del lugar de su primera localización, penetran en el aparato linfático, en el que se multiplican, llegando, después, a la corriente sanguínea y provocando un estado de bacteriemia prolongada (de 4 a 12 meses y más). Por vía hematógena, el agente de la brucelosis se difunde por todo el organismo, condicionando la aparición de orquitis, ostitis, periostitis, artritis, etc.

Es característico de la brucelosis de las personas y de los animales el desarrollo del estado de alergia en los primeros días de la enfermedad, la cual se conserva durante todo el período de la misma y persiste aún durante mucho tiempo después de la curación. El organismo sensibilizado se hace extraordinariamente lábil, tanto al efecto específico del antígeno brucelósico, como a los factores no específicos, tales como el enfriamiento, las infecciones secundarias, los traumatismos, etc.

La brucelosis se caracteriza, en el hombre, por una fiebre ondulante, con síntomas atípicos y polimorfos. La enfermedad tiene carácter de sepsis aguda y crónica, con metástasis. Se observa que, frecuentemente, está afectado el aparato de sostén y locomotor, así como los sistemas hematopoyético, hepatolienal, nervioso y genital. En las mujeres embarazadas se pueden presentar abortos. La brucelosis presenta, frecuentemente, recidivas, que se prolongan durante meses y años. La letalidad varía en los límites del 1-3%. Las formas leves, asintomáticas, de brucelosis se diagnostican con mucha dificultad y, únicamente, gracias a las investigaciones de laboratorio.

La brucelosis humana presenta muchos caracteres comunes a otras enfermedades (paludismo, tuberculosis, reumatismo, tifus abdominal, tifus exantemático, fiebre Q y diferentes procesos sépticos de otra etiología). Por este motivo, el diagnóstico diferencial de la brucelosis tiene una gran importancia y se realiza teniendo en cuenta muchas peculiaridades de la enfermedad, semejantes por su curso al de otras infecciones.

Inmunidad. En la brucelosis, la inmunidad ofrece ciertas peculiaridades. En los enfermos se produce un incremento de resistencia a la inoculación repetida. La base fundamental de la inmunidad infecciosa y postinfecciosa, en la brucelosis, la constituye la fagocitosis. La inmunidad tiene, al comienzo, un carácter no estéril, infeccioso, haciéndose más tarde estéril, pero lábil y de poca intensidad. En la brucelosis se desarrolla un estado de alergia, que se mantiene en el curso de muchos años. Todas las especies de brucellas poseen la propiedad de elaborar en el organismo una inmunidad cruzada. En la neutralización de las brucellas desempeñan también un cierto papel los factores humorales: la formación de opsoninas, aglutininas, substancias fijadoras del complemento y los anticuerpos incompletos, que poseen la propiedad de bloquear al agente etiológico de la brucelosis.

En la resistencia contra la brucelosis tiene una gran importancia el bacteriófago, que constituye un factor potente de la variabilidad de las bacterias. Casi en todos los enfermos, la mejoría perceptible del curso clínico de la infección y la curación se acompañan de un notable incremento del título y de la fuerza lítica del fago.

Diagnóstico de laboratorio. Para la investigación se utilizan como materiales la sangre y la orina de los enfermos (para el aislamiento del agente etiológico); el suero de los enfermos (para la investigación de las aglutininas); la leche y los productos lácteos (para investigar la presencia de brucellas o de aglutininas en la leche). El aislamiento de los cultivos se practica en laboratorios especiales.

1. *Obtención del cultivo.* En la brucelosis hay, con frecuencia, una bacteriemia, por lo que, en los primeros días, las investigaciones se hacen tomando a los enfermos 5-10 ml de sangre (tomada preferentemente en el momento en que los enfermos tienen temperatura elevada); esta cantidad de sangre que se ha extraído a los enfermos

se distribuye en porciones de 2-5 ml en 2-3 matraces, que contiene cada uno de ellos, 100 ml de caldo ascítico o caldo con hígado (pH—6,8). El cultivo se mantiene en estufa durante 3-4 semanas y más aún. En uno de los matraces se pone 5-10% de ácido carbónico (para el cultivo de las brucellas de tipo bovino). Cada 4-5 días se hacen resiembras en agar inclinado, para obtener cultivos puros y proceder a su identificación.

Con el fin de neutralizar el fago, que dificulta el crecimiento de las brucellas, se añade suero antifago al hacerse las siembras. Los mejores resultados se obtienen sembrando sangre en yema de huevo no fecundado o en el saco vitelino del embrión de pollo. En cada huevo se siembra 0,1-0,2 ml de la sangre que se investiga, diluida al 1:3 con caldo citratado. Los huevos inoculados se mantienen en el termostato durante 5 días, pasados los cuales, se siembra 0,3-0,5 ml de su contenido en otros medios nutritivos líquidos. Las siembras se investigan cada 2-3 días.

Si se obtienen resultados negativos con el hemocultivo, se hace una punción en la médula ósea del esternón y el material obtenido se siembra en medios sólidos y líquidos para obtener un mielocultivo.

La investigación se extiende, también, a la orina, que se obtiene mediante cateterismo y se somete a centrifugación. Del sedimento urinario se siembra 0,1 ml en una cápsula de Petri, que contiene agar con violeta de genciana, a la concentración de 1:200.000. En algunos casos, para la obtención de cultivos se investigan las deposiciones fecales, la leche de vaca y de mujer, el líquido amniótico de los enfermos y de los animales.

El cultivo de brucellas puede obtenerse mediante el empleo del método biológico. El material, destinado a la investigación, se inyecta subcutáneamente, en un volumen de 0,5 ó de 3,0 ml, a cobayos sanos o a ratones blancos. Transcurrido un mes se investigan las aglutininas en la sangre de los cobayos, se practica la prueba alérgica y se obtiene un cultivo puro. Los ratones blancos son sometidos a investigación bacteriológica cada 3 semanas.

2. *Método serológico.* A partir del 10-12$^{\text{mo}}$ día de enfermedad, se acumula en la sangre de los enfermos bastante cantidad de aglutininas, que se demuestra mediante la reacción de aglutinación: la reacción de Wright (desarrollada detalladamente en tubos de ensayo) y de Huddleson (en placas, sobre portaobjetos). La reacción de Wright se considera intensamente positiva, cuando se produce con diluciones del suero al 1:800; positiva, cuando se produce con la dilución del 1:400-1:200; débilmente positiva, si sólo se produce con la dilución de suero al 1:100 y dudosa, si resulta positiva sólo con la dilución al 1:50.

La reacción de Huddleson se emplea, fundamentalmente, cuando se hacen investigaciones en masa.

Un aspecto, esencialmente negativo, de la reacción de Huddleson es que, a veces, da resultados positivos con el suero de las personas sanas, en las que existen anticuerpos normales en la sangre.

3. *Realización de la prueba alérgica cutánea.* Para investigar el estado de alergia, a partir del 15°-20° día de enfermedad y más tarde, se practica la prueba de Burnet: el filtrado de un cultivo en caldo de 3-4 semanas (brucelina) se inyecta a la dosis de 0,1 ml, intracutáneamente, en el brazo. La reacción se considera positiva, si después de 24 horas aparece dolorimiento, enrojecimiento y edematización en una zona de un diámetro medio de 4 por 6 cm (fig. 87).

4. *Prueba opsonofagocitaria.* Para investigar las modificaciones de la reacción fagocitaria se hace la prueba opsonofagocitaria. En las personas sanas, el índice se encuentra dentro de los límites de 0-1, y más raras veces, de 3-5, mientras que en los enfermos se considera intensa la reacción, cuando el índice es de 50-75; media, cuando se encuentra entre 25 y 49 y débil, cuando varía entre 10 y 24.

Para investigar la presencia de brucellas en el medio externo, se proceda a hacer la reacción de incremento del título del fago.

5. En muchos casos se practica la reacción de fijación del complemento.

Tratamiento. A los enfermos de brucelosis se les prescribe antibióticos (levomicetina, clortetraciclina, estreptomicina, dihidroestreptomicina, tetraciclina y otros). En los casos crónicos da buenos resultados el empleo de la vacunoterapia, la roentgenoterapia, las transfusiones sanguíneas, la electropirexia y la balneoterapia.

Profilaxis. La profilaxis se lleva a cabo mediante la realización de todo el complejo de medidas generales y especiales, junto con las organizaciones veterinarias. En este complejo están incluidos:

1. El diagnóstico precoz de la brucelosis, la hospitalización de los enfermos y el descubrimiento de los focos de enfermedad.

2. El saneamiento de las granjas ganaderas, el descubrimiento, investigación y aislamiento de los animales enfermos, realizándose las vacunaciones con vacuna viva.

3. La desinfección sistemática de las deposiciones de las personas y los animales enfermos; la desinfección profiláctica de las manos de los individuos y de los pastores que cuidan de los animales enfermos.

4. Cumplimiento del régimen sanitario-higiénico al vender la leche (pasteurización o ebullición) y de los productos lácteos, en las zonas que sean sospechosas de estar contaminadas de brucelosis.

5. Protección de las economías ganaderas, control del traspaso del ganado de una hacienda a otra, establecimiento de cuarentena para el ganado recién llegado y la separación de las crías de los animales enfermos.

6. Realización sistemática del trabajo de cultura sanitaria para la educación de la población.

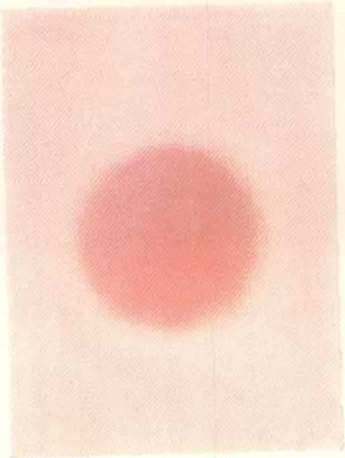


Fig. 87. Prueba alérgica de Burnet (positiva)

En calidad de método complementario de profilaxis, en los lugares poblados, en que hay malas condiciones sanitarias, en cuanto a la brucelosis, se realiza la inmunización de la población, utilizando vacuna viva.

La vacuna antibrucelosa se aplica subcutáneamente, en una sola vez, inyectando 1,0 ml a las personas que han dado negativa la prueva de Burnet. La vacuna destinada a la vacunación percutánea se aplica de manera semejante a como se hace con la vacuna antivariólica; previamente, es indispensable haber realizado la prueba de Burnet. La revacunación se hace pasados 10 a 12 meses.

En oposición a las afirmaciones de Ch. Nicolle, de que la brucelosis es una enfermedad del futuro y de que es ineficaz toda lucha contra ella, los datos oficiales de la OMS refutan esta tesis. Así, en todos los países del mundo se registraron, en 1951, 53.711 enfermos y en 1956 sólo 21.241.

Agentes etiológicos del muermo y de la melioidosis

AGENTE ETIOLOGICO DEL MUERMO

El microorganismo Actinobacillus mallei fue descubierto por F. Löffler y J. Schütz en 1882. En el hombre fue encontrado: por primera vez por H. Vasiliev en 1883. Este agente pertenece a la familia de las Brucellaceae.

Morfología. El agente etiológico del muermo es una bacteria bastonada, recta o ligeramente encorvada, delgada, de una longitud de 1,5 a 4 micras y un grosor de 0,3 a 0,5 micras. Es polimorfo (fig. 88), formando frecuentemente segmentos en las células. Se encuentran formas filiformes de 8 a 12 micras. Hay cepas móviles e inmóviles. Estas bacterias no forman esporas ni cápsulas; son gramnegativas, tomando más intensamente los colorantes, cuando se agregan a éstos álcalis o ácidos. Las formas cortas se colorean polarmente.

Cultivo. Las bacterias del muermo son aerobias y aerobias facultativas. Su temperatura óptima de crecimiento es de 37° C, con límites de 20 y 45° C. Crecen bien en los medios usuales, pero mejor en el suero coagulado o en el agar-glicerina, con un pH de 6,4-6,8. Las colonias son de color blanco-grisáceo, algo transparentes, con superfi-

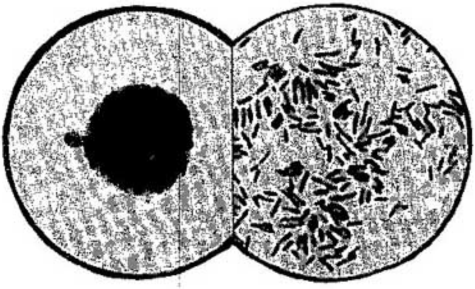


Fig. 88. Cultivo puro y colonias de las bacterias del muermo

cie húmeda y una consistencia de moco (ver fig. 88). En el caldo crecen dando enturbiamiento o formando un precipitado en el fondo. En el medio de patata crecen abundantemente, con aspecto semejante a miel, transparente, de color ámbar pardo.

Propiedades enzimáticas. Desde un punto de vista bioquímico, las bacterias del muermo son poco activas: no liquidan la gelatina, no forman indol, no reducen los nitratos a nitritos, fermentan a veces la glucosa, con formación de ácidos, y coagulan la leche desde el 4° hasta el 11° día.

Toxicogénesis. Las bacterias del muermo no forman toxinas solubles. Contienen endotoxinas. Uno de sus productos de desintegración es la maleína, que posee propiedades alergénicas, fuertemente marcadas, y que, de manera semejante a la tuberculina, se emplea con fines diagnósticos.

Estructura antigénica y clasificación. Las bacterias del muermo constan de dos variedades o grupos antigénicos. La primera variedad contiene un antígeno, que es común para las bacterias del muermo y las de la melioidosis, mientras que la segunda contiene un antígeno que únicamente existe en las bacterias del muermo. Además, de las bacterias del muermo se han obtenido dos fracciones: un polisacárido específico para la especie y un nucleoproteido no específico.

Resistencia. Las bacterias del muermo se conservan durante 2-3 semanas en materiales que se encuentran en estado de putrefacción, resisten a la desecación durante 14 días y son poco resistentes a la acción de temperaturas elevadas y de los antisépticos: la solución al 5% de hipoclorito de cal o de formalina al 2% las mata en el término de una hora.

Patogenicidad para los animales. De muermo enferman los caballos, los asnos y los mulos. Se han descrito casos en los que enfermaron de muermo fieras carnívoras: el león, la pantera, el leopardo, el tejón, el lince y los gatos salvajes de la estepa. El ganado vacuno, los cerdos, las cabras, las ovejas y los pájaros son resistentes y no enferman de muermo. La enfermedad se presenta en los caballos en forma aguda o crónica. Por su localización, el muermo se divide en pulmonar, nasal y cutáneo. En los casos de forma cutánea se observan granulomas en los ganglios linfáticos, que terminan reblandeciéndose en el centro, dando lugar a la formación de úlceras.

Desde 1880 hasta 1910 sucumbieron de muermo cerca de 250.000 caballos. Desde 1908 a 1912 fueron sacrificados más de 100.000 animales y, cada año, se sacrificaron más de 20.000. En la URSS sólo se registran casos aislados de muermo entre los caballos.

Entre los animales de laboratorio son susceptibles al muermo los cobayos, los gatos y los ratones grises. Cuando se inoculan los cobayos, aparece en el lugar de la inoculación del gérmen una hinchazón con reblandecimiento, desintegración tisular y formación de ulceraciones y nódulos en los órganos internos.

La inoculación intraperitoneal a los cobayos (machos) se acompaña de la aparición, pasados 2-3 días, de una inflamación purulenta de las envolturas testiculares, con hinchazón y enrojecimiento (fenómeno de Straus). La inoculación a los ratones grises produce en éstos una septicemia.

Patogénesis y enfermeded humana. La fuente fundamental de la infección la constituyen los animales enfermos de muermo. La infección se origina como resultado del contacto con los animales enfermos, con sus excrementos, así como a través de los arneses, cubos, sacos, piensos y el agua. Los casos más frecuentes se observan entre los trabajadores de las cuadras, los cocheros, los veterinarios y los trabajadores de laboratorio.

El muermo es una zoonosis. La enfermedad en el hombre puede ser aguda y crónica. El agente etiológico penetra a través de las lesiones cutáneas (arañazos), de las mucosas nasales, del ojo, así como también por vía bucal y aérea, a través de las vías respiratorias superiores.

En la forma aguda se observa que, en el lugar por el que ha penetrado el agente etiológico, se origina una hinchazón y nódulo, que se desintegra, dando lugar a la formación de úlceras. Ulteriormente, aparecen inflamaciones de los ganglios linfáticos regionales, una erupción pustulosa en la piel y las mucosas, focos purulentos en los músculos o en el tejido celular subcutáneo. A veces se afectan las articulaciones, la mucosa nasal y la cara. Hay temperatura elevada y desmadejamiento.

En muchos casos, la enfermedad termina por una septicemia. Al hacerse la autopsia se encuentran focos de carácter purulento en los pulmones, el bazo, el hígado, la médula ósea y las glándulas salivares. La letalidad por el muermo agudo en Rusia, antes de la revolución, llegaba al 100%, pero, por término medio, se mantenía en los límites del 69-86%.

En la forma crónica aparecen granulomas locales, con formación de ulceraciones, que se caracterizan por tener sus bordes endurecidos e irregulares. La enfermedad dura algunos meses, presentando recidivas. Sólo en la mitad de los casos llegan a curar los enfermos. En el curso del muermo se observa la existencia de una marcada alergia.

Inmunidad. La inmunidad en el muermo es infecciosa (no estéril) en la primera fase de la infección. La segunda fase se termina con la curación clínica y biológica completas, con las que se instaura un estado de inmunidad esteril. En la sangre de los animales y del hombre se forman aglutininas, precipitinas y anticuerpos fijadores del complemento.

Diagnóstico de laboratorio. Este consiste en lo siguiente:

1. Investigación microscópica del material obtenido de las ulceraciones de las fosas nasales, por punción de los ganglios linfáticos y de los abscesos. El hallazgo de bacterias, semejantes al agente etiológico del muermo, constituye la etapa previa del diagnóstico de laboratorio.

2. Siembra del material patológico en suero coagulado o patata, sangre en caldo con 3% de glicerina, obtención de cultivo puro, su identificación y experimentación en animales. Es extraordinariamente raro que se obtengan resultados positivos en los intentos de obtener cultivos puros de los enfermos.

3. Inoculación intraperitoneal del material que se investiga o de los cultivos obtenidos a cobayos machos, a los ratones grises o los gatos, bajo la piel de la nuca. Este es el método más exacto para el diagnóstico del muermo.

4. Reacción de fijación del complemento (método fundamental del diagnóstico de laboratorio del muermo en los animales).

5. La prueba de la maleína para el diagnóstico del muermo en las personas se practica siguiendo el tipo de la prueba de Pirquet, con diluciones de maleína al 1:2, 1:10, o bajo la forma de prueba intracutánea, inyectando 0,1 de maleína diluida al 1:1000.

Tratamiento. Se prescribe clortetraciclina, en combinación con preparados del grupo de las sulfamidas (norsulfazol) y estreptomicina. En los casos crónicos se procede a la autovacunoterapia.

Profilaxis. Para evitar el muermo hay que hacer, precozmente, el diagnóstico de la enfermedad entre los caballos, mediante la realización de la prueba de la maleína y las reacciones serológicas. Los animales enfermos tienen que ser sacrificados. En la práctica veterinaria, con fines profilácticos se practica la inmunización de los animales con vacunas especiales.

Las personas enfermas son poco peligrosas como fuente de propagación del muermo, a pesar de lo cual es obligatorio el aislamiento del enfermo y la desinfección de la habitación.

En la URSS no se observan, en estos últimos años, casos de muermo entre las personas. Casos humanos de muermo, se observan en Africa, Asia y América.

AGENTE ETIOLOGICO DE LA MELIOIDOSIS

La bacteria Pseudomonas pseudomallei fue descubierta en 1912 por A. Witmore y K. Krishnasva. Pertenece a la familia de las Pseudomonaceae, orden de las Pseudomonadales.

Morfología. La bacteria de la melioidosis es movible (lofotrica), encorvada, granujienta, con terminaciones redondeadas y de un tamaño de 2 a 8 micras de longitud y 0,5 a 1,0 micra de grosor. No forma esporas ni cápsula y es semejante al agente etiológico del muermo. En los frotis aparece en parejas. Ofrece la característica de presentar unas formaciones que recuerdan a la cápsula. Se colorean bien por el método de Romanovski-Giemsa, así como con todos los colorantes de anilina; son gramnegativas, presentando una coloración dipolar, a consecuencia de lo cual adquieren semejanza a las bacterias de la peste. Después de resiembras pierden la movilidad y la bipolaridad.

Cultivo. El agente etiológico de la melioidosis puede crecer en condiciones aerobias y anaerobias. Su temperatura óptima es de 37 °C. Se le cultiva en los medios usuales con un pH entre 6,8 y 7,2. En el suero coagulado y en el agar con glicerina, se desarrolla en forma de colonias brillantes, húmedas, lisas y blanquecinas, que, ulteriormente, se hacen secas y aplastadas. De la bacteria del muermo se diferencia por su movilidad y porque liquida la gelatina. A medida que las colonias envejecen, se van modificando, tomando un aspecto arrugado y mucoso. No posee propiedades hemolíticas.

En agar con 5% de glicerina, aparecen a las 48 horas unas colonias secas y arrugadas. En agar peptonado, se forman a las 24 horas colonias lisas, que, después de 2-3 días, se convierten en arrugadas y aplanadas, formando, pasados 4 a 7 días, un pigmento pardo amarillento. En el caldo, al comienzo, se observa un ligero enturbiamiento, que después va haciéndose más intenso. En la patata se forma un pigmento de color crema.

Propiedades enzimáticas. Las bacterias de la melioidosis, a los 4-5 días después de haberlas sembrado por punción, liquida la gelatina, así como el suero coagulado y la albúmina de huevo; no forma indol ni ácido sulfhídrico; reduce los nitratos a nitritos; fermenta y coagula la leche; fermenta, con formación de ácidos, la glucosa, la lactosa, la sacarosa, la maltosa, la manita y la dulcita e hidroliza la urea. Los cultivos despiden un olor aromático peculiar.

Toxicogénesis. El agente de la melioidosis no forma exotoxina, pero origina varias fracciones de substancias endotóxicas: una toxina débil, termostable, que provoca en los animales un eritema en el lugar en que se les inyecta, y otras dos endotoxinas termolábiles, muy activas, una de las cuales condiciona las lesiones hemorrágicas y necróticas, y la otra provoca la muerte de los animales, sin alteraciones visibles de la piel ni de los tejidos en el lugar de la inyección.

Estructura antigénica y clasificación. El agente etiológico de la melioidosis posee un antígeno H (flagelar) y un antígeno O (somático), que es común a los antígenos de la bacteria del muermo y de algunas salmonellas y, por consiguiente, no es específico. También se han encontrado los antígenos M y K, que se diferencian por poseer espicificidad serológica de tipo, aglutinándose con los sueros correspondientes. El antígeno M impide la aglutinación con los sueros O y K, mientras que el antígeno K dificulta la aglutinación con el suero anti-O.

De cultivos viejos de las bacterias de la melioidosis se ha aislado un fago específico. Se han diferenciado dos tipos de fago: fago del Vietnam del Norte y fago del Vietnam del Sur.

Resistencia. El agente etiológico de la melioidosis se conserva durante mucho tiempo en el medio externo, sin perder su virulencia. En el agar glicerinado no pierde su patogenicidad durante 8 años. Cuando se le inocula a los cobayos produce la enfermedad con terminación letal al cabo de 2-3 semanas. Es resistente a la desecación, conservándose en el terreno hasta un mes. En el agua potable persiste virulento durante 44 días y en el material cadavérico de los roedores durante 8 días. Sucumbe rápidamente bajo la acción de la temperatura de ebullición. La solución de fenol al 1% y la de formalina al 0,1%, lo mata en el curso de 24 horas.

Patogenicidad para los animales. Son susceptibles al agente etiológico de la melioidosis las ratas, los ratones, los gatos, los perros, los caballos, las ovejas, las cabras y los monos. De los animales de laboratorio son susceptibles los cobayos, los conejos, las ratas blancas y los ratones. La enfermedad se acompaña de septicemia y de la formación de abscesos múltiples en los ganglios linfáticos, hígado, bazo y pulmones. En los cobayos machos se desarrolla orquitis.

Patogénesis y enfermedad humana. La melioidosis es una zoonosis, que recuerda, por su cuadro clínico, al muermo. Hasta 1933, en todo el mundo se habían registrado 95 casos de esta enfermedad, de los cuales 90 terminaron letalmente. Todos ellos habían ocurrido en una zona limitada del Lejano Oriente, que incluye el archipiélago Malayo, zonas limítrofes de Indochina, Birmania e India. Ulteriormente, la cifra de casos conocidos de esta enfermedad ha ascendido hasta 300, incluyendo algunos soldados norteamericanos, que enfermaron durante la guerra de Corea. Casi todas las personas que enfermaron, sucumbieron. La melioidosis se observa en las ratas del Archipiélago Malayo, en la China, Birmania e India. La enfermedad de las ratas tiene un curso crónico y provoca la muerte de estos animales. En condiciones naturales, la melioidosis se observa en forma de epizootia entre los roedores (ratas salvajes y ratones), a veces los cobayos y conejos de los vivarios, así como entre los gatos, perros y cerdos (como consecuencia de haber comido roedores).

El agente de la melioidosis se elimina del organismo de los animales enfermos con las secreciones nasales y las mucopurulentas de las úlceras de la piel, con los esputos y las deposiciones fecales, con la particularidad de que resultan infectados el territorio, las viviendas, los productos alimenticios y otros objetos.

El hombre se infecta al utilizar los alimentos infectados por los roedores. Pueden actuar como reservorio y de agentes transmisores del germen etiológico las pulgas de las ratas y los mosquitos.

La enfermedad sigue un curso semejante a una afección séptica, de forma aguda, subaguda o crónica. La forma aguda se caracteriza por la elevada temperatura, las intensas cefalalgias, la disnea, los vómitos, las diarreas, los dolores musculares y la leucocitosis (hasta de 15.000). Después se desarrollan abscesos en los músculos y pústulas purulentas en la piel. Generalmente, al 5°-10° día se produce la muerte del enfermo.

En las formas subagudas de melioidosis predominan los procesos supurados en distintos órganos y tejidos: abscesos pulmonares,

Caracteres diferenciales de los agentes

Nombre de la bacteria	Movilidad	Propiedades de coloración	Crecimiento en agar con glicerina	Crecimiento en patata
Actinobacillus mallei	∓	Al colorearse se manifiesta la segmentación	Forma una película blancogrisácea, de consistencia mucosa y turbia	Forma una película de color pardoambarino en forma de gotas de miel
Pseudomonas pseudomallei	+	Se colorea bipolarmente	Forma colonias semejantes a las de las micobacterias	Crece abundantemente con color cremoso

Signos convencionales: K. fermentación de los hidratos de carbono con formación de ácido; +, liquidación de la gelatina; ∓ inmóvil o poco movible; — no orquitis purulentas, miositis, osteomielitis con formación de múltiples fístulas; a veces se produce una meningitis. Los enfermos sucumben a la 3ª-4ª semana de enfermedad.

En la melioidosis crónica se forman múltiples ulceraciones cutáneas y fístulas en la región de las nalgas. La enfermedad se prolonga durante varios meses y termina letalmente.

La melioidosis, en su forma aguda, es semejante a las formas pulmonar y septicémica de la peste, al muermo agudo, al tifus abdominal y a la forma comatosa del paludismo. La melioidosis crónica hay que diferenciarla de la sífilis terciaria, de la tuberculosis cutánea, del muermo crónico, de la brucelosis y de las micosis cutáneas y óseas.

Inmunidad. La inmunidad en la melioidosis está sin estudiar. Es verosímil que no se elabore durante el proceso de la enfermedad ni en el hombre ni en los animales.

Diagnóstico de laboratorio. Este se lleva a cabo mediante la siembra de la sangre, del pus o del material de los cadáveres en medios de cultivo, para la obtención de cultivos puros y su identificación, de acuerdo con sus propiedades culturales, enzimáticas y biológicas.

La inoculación de los cobayos en las mucosas provoca una conjuntivitis purulenta, rinitis y vaginitis, con formación de úlceras. Se presenta temperatura elevada, aumento de volumen, con supuración de los ganglios linfáticos y, finalmente, la muerte, que tiene lugar al 6°-8° día, con manifestaciones convulsivas.

Tabla 18

etiológicos del muermo y de la melioidosis

Licueface la glicerina	Fermentación			Patogenicidad para	
	glucosa	lactosa	sacarosa	conejos	ratas
—	—	—	—	Poco susceptibles	Susceptibles
+	K	K	K	Susceptibles	Muy susceptibles

liquida la gelatina ni fermenta los hidratos de carbono.

Cuando se hace la inoculación subcutánea, en el lugar de la inyección se forma un abultamiento que, pasados 2-3 días, se necrosa, formándose ulceraciones de bordes cortantes, al mismo tiempo que los ganglios linfáticos aumentan de tamaño supuran y se endurecen, al par que se forman focos piémicos en los órganos. La muerte se produce al 20° día de la inoculación.

La inoculación intraperitoneal produce una peritonitis y, en los machos, una orquitis (fenómeno de Straus), localizándose las bacterias en el exudado testicular.

Al hacerse la autopsia de los cadáveres de los animales, en todos los órganos se encuentran focos caseosos, además del aumento del tamaño del hígado y del bazo. Parecidas modificaciones se encuentran en los pulmones, los riñones, la vejiga urinaria, la vesícula biliar, el tejido celular subcutáneo, los músculos y los huesos.

El agente etiológico de la melioidosis se desarrolla en los medios de cultivo más rápidamente que las bacterias del muermo; a las 48 horas de haberse realizado la siembra forma colonias arrugadas. La reacción de aglutinación con el suero de los enfermos a la dilución de 1:60 da derecho a suponer la existencia de una melioidosis, mientras que la aglutinación a la dilución 1:160 tiene valor diagnóstico.

Más específica es la reacción indirecta de aglutinación, que se practica con eritrocitos humanos, sensibilizados con extractos de cultivos de bacterias de la melioidosis. La diferenciación entre los agentes del muermo y el de la melioidosis se expone en la tabla N° 18.

Tratamiento. Se emplean dosis elevadas de preparados del grupo de las sulfamidas (norsulfasol, sulfazina) y, para actuar contra la microflora concomitante, que puede ser patógena, se prescriben dosis elevadas de antibióticos (penicilina, levomicetina, clortetraciclina, estreptomicina y otros).

Profilaxis. Hay que hospitalizar a los enfermos, llevar a cabo la desinfección del foco, su desinsectación y desratización, empleando para ello carbonato de bario, trampas y cepos. Hay, además, que mantener una observación sistemática de los focos endémicos, descubrir oportunamente las epizootias, proteger los productos alimenticios y sus almacenes, así como las fuentes de agua contra las ratas y los ratones, impidiendo, asímismo, que penetren en los vivarios roedores salvajes.

Bacterias del grupo intestinal, tifo-paratíficas y disentéricas

La familia de las **Enterobacteriaceae** comprende 6 géneros y una gran cantidad de especies, habitantes permanentes del intestino de los animales y del hombre, así como a los agentes etiológicos de toxiinfecciones, paratifus, tifus abdominal y disentería. Pertenecen a la clase de los Schizomycetes, orden de las Eubacteriales. Estas especies de bacterias están unidas por relaciones genéticas y han realizado una importante evolución en el transcurso de un período prolongado de tiempo.

Por el carácter de sus relaciones mutuas con el macroorganismo, las que tienen más importancia práctica, entre las bacterias del grupo intestinal-tifoide y disentéricas, son las del género Escherichia, en el que se incluyen habitantes normales del intestino grueso, generalmente saprófitos (comensales), cuyo representante típico es la Escherichia coli; las del género Salmonella, que reúne en sí especies de bacterias patógenas para el hombre y los animales: los agentes etiológicos de toxiinfecciones, de los paratifus y del tifus abdominal y el género Shigella, en el que están incluidos los agentes etiológicos de la disentería.

Las bacterias del grupo intestinal, tifus-paratífico y disentéricas se caracterizan por tener caracteres comunes: son bastones, con terminaciones redondeadas, que tienen un grosor de 0,3-0,8 micras y una longitud de 1,5 a 4,0 micras; no forman esporas, son gramnegativas y crecen aeróbicamente o son facultativamente aerobias.

Sus capacidades enzimáticas son diversas. La Escherichia coli se distingue por poseer una actividad bioquímica más pronunciada que las especies patógenas (salmonellas del tifus abdominal, de los paratifus A, B y otros).

La diferenciación entre las distintas especies del grupo intestinal, tifus-paratifus y disentéricas se hace teniendo en cuenta toda una serie de caracteres: movilidad, fermentación de los hidratos de carbono, formación de indol y de ácido sulfhídrico, así como también de acuerdo con sus propiedades antigénicas, que se determinan con las reacciones serológicas, empleando sueros, que poseen propiedades aglutinantes específicas de la especie y del tipo conocidas.

ESCHERICHIA COLI

Este microorganismo fue aislado de las heces fecales por T. Escherich en 1885. La E. coli es un habitante del intestino grueso del hombre y de los animales mamíferos, aunque también se en-

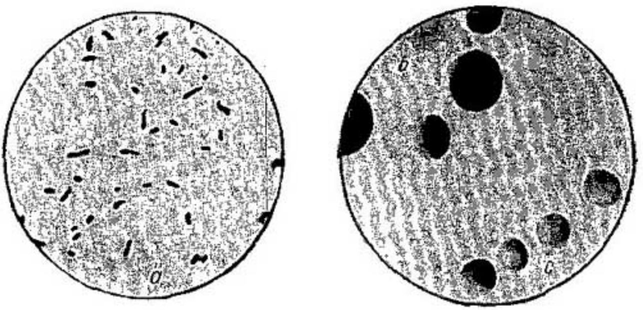


Fig. 89. Frotis de cultivo de E. coli (a), colonias de E. coli (b) y colonias de bacterias disentéricas (c)

cuentra en el intestino de las aves, los peces, los reptiles, los anfibios y los insectos. Esta se elimina abundantemente con las deposiciones, por lo que se encuentra, constantemente, también en el medio exterior (terreno, agua, productos alimenticios y otros objetos).

Morfología. La E. coli corresponde, por su morfología, en general, a las bacterias de la familia de las Enterobacteriaceae (fig.89, *a*), que ya se han dado anteriormente. Se diferencia por su polimorfismo, existiendo tipos movibles e inmóviles.

Cultivo. La E. coli es aerobia y aerobia facultativa, mostrando el máximo de su crecimiento a 30-37 °C, con un pH de 7,2-7,5, desarrollándose bien a la temperatura ambiente en los medios usuales. Crece entre 10 y 45 °C durante las primeras 48 horas. La E. coli de los animales poiquilotermos se cultiva a 22-37 °C, suspendiéndose su crecimiento a 42-43 °C.

En el agar de carne con peptona, la E. coli se desarrolla formando colonias grisáceas, semitransparentes, débilmente convexas (fig. 89, *b*); en caldo produce un enturbiamiento difuso, con formación de sedimento.

En el medio de Ploskirev forma colonias rojizas; en el medio de Endo, colonias rojas, con tonalidades metálicas; en el medio de Levin, colonias de color azul oscuro.

Propiedades enzimáticas. La E. coli no liquida la gelatina, forma indol y ácido sulfhídrico, reduce los nitratos a nitritos y fermenta, con formación de ácidos y de gas, la glucosa, la levulosa, la lactosa, la maltosa, la manita, la arabinosa, la galactosa, la xilosa, la ramnosa y, de manera inconstante, la sacarosa, la rafinosa, la dulcita, la salicina y la glicerina. Coagula la leche.

Existen variedades de E. coli que fermentan la sacarosa, no forman indol, carecen de flagelos y no fermentan la lactosa.

Toxicogénesis. Algunas cepas de E. coli son condicionalmente patógenas, conteniendo un complejo glúcido-lípido-proteínico al que está vinculada su toxicidad, su antigenicidad y su inmunogenicidad. Muchas cepas poseen propiedades hemolíticas. Además de las endotoxinas, en los cultivos patógenos se han encontrado exotoxinas neurotrópicas, termolábiles, que se acumulan en los cultivos en caldo entre el 2° y el 4° día de crecimiento, mientras que las endotoxinas aparecen después de 20 días de cultivo. De las cepas patógenas se han aislado hemotoxinas y substancias pirógenas.

Estructura antigénica. La E. coli se caracteriza por su variabilidad y su individualidad, intensamente pronunciada. En algunas cepas, junto a los antígenos H y O se han encontrado otros antígenos: el antígeno K, somático superficial (capsular, superficial), que contiene los antígenos termolábiles L, B, y Vi, así como los antígenos termostables A y M.

Cada grupo de antígenos, por su parte, consta de varios antígenos, que se designan con cifras árabes. Por ejemplo, el grupo O contiene 137 antígenos; el subgrupo K, 79; el subgrupo H, 40, etc. Basándose en la estructura antigénica, se ha introducido la fórmula antigénica, que proporciona una idea completa de las propiedades antigénicas de la cepa. Por ejemplo, una de las cepas más difundidas se denomina O111:B4, etc., o de manera más completa: $\frac{O}{O111} : \frac{K}{B4} : \frac{H}{2}$.

Bajo la influencia de la transformación, de la conversión lisogénica, de la transducción y de la conjugación, la E. coli cambia sus propiedades antigénicas. Se ha indicado que en las personas enfermas de disentería, tifus abdominal o de paratifus, la E. coli adquiere la propiedad de aglutinarse con los sueros aglutinantes antidisentéricos, tifo-abdominales, paratíficos A y B (paraaglutinación).

Cultivando la E. coli en condiciones artificiales, se pueden obtener las variedades más diversas.

Todas estas variaciones tienen, no sólo un interés teórico, sino que son de una gran importancia práctica para el diagnóstico de laboratorio de las infecciones intestinales.

Clasificación. En el género Escherichia se incluyen la E. coli, la E. freundi, la E. intermedia y otros. La E. coli comprende varias variedades, que se diferencian por sus caracteres de cultivo y bioquímicos. F. Kauffmann demostró la existencia de 25 grupos O, capaces de provocar en el hombre diferentes enfermedades.

Entre las variedades de E. coli se han encontrado cerca de 50 fagotipos, que se utilizan en el diagnóstico de laboratorio para la caracterización complementaria de las cepas aisladas.

Resistencia. La E. coli se conserva durante muchos meses en el medio externo, siendo más resistente a la acción de los factores físicos y químicos que las bacterias del tifus abdominal o las disentéricas. La E. coli sucumbe con relativa rapidez bajo influencia de todos los métodos y preparados que se emplean para la desinfección: la temperatura de 55°C la mata en el término de una hora; la de 60°C a los 15 minutos. También es muy sensible a la acción del verde brillante.

La E. coli se utiliza en calidad de objeto de prueba (test), para valorar los métodos de desinfección y las substancias desinfectantes, así como para determinar la actividad de algunos antibióticos.

Patogenicidad para los animales. Las cepas patógenas de E. coli provocan enfermedades graves, con una mortalidad muy elevada en las terneras lechales.

La inyección parenteral de cultivos de E. coli a los conejos, cobayos o ratones blancos provoca en los animales el desarrollo de un proceso tóxico-séptico, que conduce a la muerte de los mismos.

Patogénesis y enfermedad humana. En la especie E. coli existen cepas patógenas: se han encontrado numerosos serotipos del grupo 0: 25, 26, 44, 55, 75, 86, 111, 112, 114, 119, 125, 127, 128, 145 y otros, que son los agentes etiológicos de las colienteritis de los niños.

Las colienteritis siguen un curso agudo, con temperatura elevada (38-39°), acompañadas, frecuentemente, de intenso meteorismo, en no pocas ocasiones con vómitos, diarreas y una intoxicación generalizada. Las colienteritis se encuentran, por regla general, en los niños del primer año de vida.

La infección puede proceder de niños enfermos o de portadores. Las cepas patógenas de E. coli pueden encontrarse en diversos objetos. Se supone que las colienteritis se transmiten no sólo como infecciones intestinales típicas, sino también a través de las vías respiratorias superiores, por intermedio de gotitas o de polvo.

La patogénesis de las colienteritis depende, exclusivamente, del estado del organismo. En los niños prematuros y en los que sólo tienen unos pocos meses de edad, la capacidad bactericida de la sangre, para con respectó a los serotipos patógenos de E. coli, es incomparablemente menor que con respecto a los no patógenos.

En el mecanismo de resistencia contra las cepas patógenas, tiene una gran importancia la reactividad del niño en el momento en que tiene lugar su infección. El proceso patológico se desarrolla, sobre todo, en el intestino delgado. Es muy verosímil, que la mucosa del intestino delgado esté preferentemente sometida a la acción de las substancias tóxicas termolábiles.

En los adultos, la E. coli puede provocar colibacteriosis (peritonitis, meningitis, enteritis, toxiinfecciones, cistitis, pielitis, pielonefritis, angiocolitis, salpingo-ooforitis, apendicitis, otitis, sepsis puerperal y otras). El cansancio excesivo, el agotamiento, así como el hecho de haber padecido otras enfermedades infecciosas,contribuye al desarrollo de diferentes enfermedades, provocadas por la E. coli. En muchos casos, este microorganismo es la causa de intoxicaciones alimenticias.

Inmunidad. En las personas, que han sufrido infecciones provocadas por cepas patógenas de E. coli, se forma una inmunidad tipoespecífica. Las cepas patógenas de E. coli pertenecen a una gran cantidad de serotipos diferentes, que no dan lugar a una inmunidad cruzada, por lo que es posible que se originen infecciones repetidas.

Algunas variedades de E. coli poseen propiedades antagonistas en relación con los microorganismos patógenos del grupo intestinal, por lo que se las utiliza en calidad de preparados terapéuticos y profilácticos (cepa "mutaflor", E. coli, M_{17}, y otras). Además, la E. coli y otros microorganismos, habitantes normales del intestino grueso, poseen la capacidad de sintetizar diferentes vitaminas (K_2, E y el grupo B), que son indispensables para el organismo humano. Se ha observado que algunas cepas de E. coli inhiben el crecimiento de las micobacterias tuberculosas. La depresión del crecimiento de la E. coli y de otros miembros de la biocenosis intestinal puede conducir a la aparición de una grave afección crónica, la disbacteriosis.

Diagnóstico de laboratorio. Para las investigaciones de laboratorio, en los casos de colienteritis, se utilizan las deposiciones de los enfermos, las secreciones faríngeas y nasales, el material obtenido de cadáveres (sangre, bilis, hígado, bazo, pulmones, contenido de los intestinos delgado y grueso y el pus), el agua, los productos alimenticos, el agua de haber lavado los objetos y las manos del personal de las casas maternidad, de los hospitales y de las cocinas de leche (establecimiento en que se prepara la leche para los lactantes). La siembra de las heces se debe hacer, en lo posible, inmediatamente después de recogerlas. Las secreciones de la faringe o de la nariz se toman con un tapón estéril. Los trocitos de órganos cadavéricos se colocan en matraces estériles.

La siembra del material que se ha de investigar, se lleva a cabo en medios de cultivo sólidos (Endo, Levin); paralelamente a esto, para aislar las bacterias del grupo tifo-paratífico y de la disentería, se hacen siembras en los medios de Ploskirev y de agar con bismuto y sulfito. Si se sospecha que se trata de un proceso séptico, se siembra sangre en caldo, para después, resembrar en medio sólido. En casos de procesos supurados, se toma, para la investigación, pus, que se deposita en un recipiente seco y estéril, para, más tarde, hacer siembras en los medios de diferenciación de Endo o de Levin, hasta obtener un cultivo puro que se identifica por sus caracteres morfológicos, culturales, bioquímicos, serológicos y biológicos.

Tratamiento. A los enfermos de colienteritis se les prescriben antibióticos (tetraciclinas con las vitaminas C, B_1 y B_2, neomicina, clortetraciclina, oxitetraciclina o levomicetina); preparados biológicos (autovacuna coli, colibacteriófago, colicina, productos acidolácticos, preparados según Mechnikov, los preparados de Peretz), al mismo tiempo que se toman medidas contra la toxicosis, mediante la inyección de soluciones fisiológicas con glucosa.

Profilaxis. Para evitar las enfermedades provocadas por los serotipos patógenos de la E. coli, hay que prestar una gran atención al descubrimiento precoz de los enfermos de colienteritis, su hospitalización y tratamiento racional. Es necesario investigar sistemáticamente a los trabajadores de las instituciones infantiles y a las madres de los niños enfermos de dispepsias. Para la profilaxis de las colienteritis tiene una gran importancia el cumplimiento del régimen higiénico-sanitario en las instituciones infantiles, en las cocinas de leche, en las casas de maternidad y en las casas cuna; la protección del agua y de los productos alimenticios contra la contaminación con masas fecales; la lucha contra las moscas y la elevación sistemática de la cultura higiénico-sanitaria de la población.

Importancia sanitaria de la E. coli. La E. coli se encuentra extraordinariamnte difundida en la naturaleza, pudiendo encontrarla en el terreno, el agua, los productos alimenticios y en diferentes objetos. La E. coli, por lo tanto, es un indicador de la contaminación del medio externo con heces fecales.

La demostración de la presencia de la E. coli tiene una gran importancia para la determinación del índice sanitario de la contaminación del agua con materias fecales, el terreno, las bebidas, los objetos y el agua del lavado de las manos. El grado de contaminación del agua, del terreno y de los productos alimenticios, se determina por el llamado título-coli o índice-coli, concepto que ya hemos expuesto en la parte general, y la contaminación de los objetos de uso común con materias fecales, por la determinación cualitativa de la presencia de la E. coli.

SALMONELLAS DEL TIFUS ABDOMINAL Y DE LOS PARATIFUS

El agente etiológico del tifus abdominal (Salmonella typhosa) fue descubierto en 1880 por C. Eberth y obtenido en forma de cultivo puro por G. Gaffky en 1884. El hemocultivo fue obtenido en 1887 por el investigador ruso A. Vilchur.

En 1896, los investigadores franceses C. Achard y R. Bensaude obtuvieron cultivos de bacterias paratíficas B de la orina y el pus de enfermos que presentaban el cuadro clínico del tifus abdominal. El agente etiológico del paratifus A (Salmonella paratyphi) fue estudiado detalladamente en 1902 por los investigadores alemanes A. Brion y H. Kayser y el agente etiológico del paratifus B (Salmonella schottmuelleri) fue descrito por H. Schottmüller.

Morfología. Las salmonellas del tifus abdominal poseen una morfología que corresponde a las características genarales de la familia de las Enterobacteriaceae (fig. 90, *a*); una gran parte de las cepas son movibles, poseyendo una cantidad de flagelos que varía entre 8 y 20, siendo posible que los flagelos estén dispuestos formando diferente número de haces (fig. 90, *b*). Por la forma, magnitud, carácter de los flagelos y propiedades colorantes de las salmonellas del paratifus, no se distinguen de las del tifus abdominal.

Las salmonellas del tifus abdominal sufren variaciones individuales e intraespecíficas. Bajo la influencia de las substancias desinfectantes, de las radiaciones, del bacteriófago y de otros factores del medio exterior, las salmonellas del tifus abdominal se modifican tanto en su tamaño, como en su forma, pudiendo adoptar la forma de cocos o alargarse (8-10 micras) y hasta hacerse filiformes.

Cultivo. Las salmonellas tíficas y paratíficas son aerobias y aerobias facultativas, mostrando un máximo de crecimiento a 37°C, aunque pueden crecer a 15 y a 41°C. Se las cultiva en los medios asuales con un pH de 6,8-7,2. En el agar de carne con peptona,

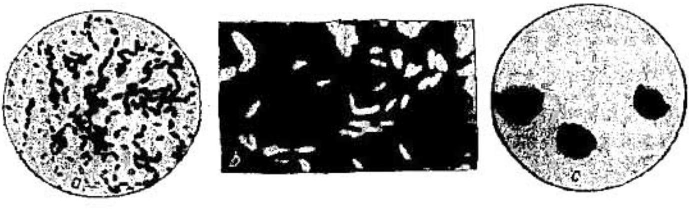


Fig. 90. Frotis (a), células con flagelos (b) y colonias de Salmonella typhosa (c)

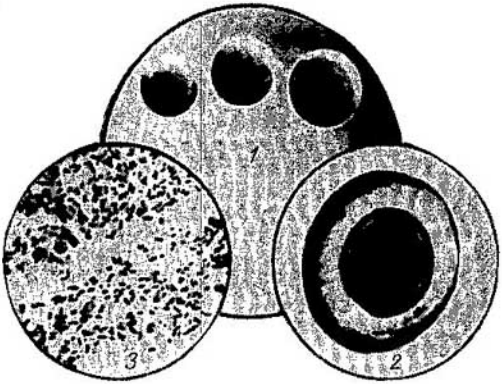


Fig. 91. Colonias de Salmonella paratyphi (1), colonias de Salmonella schottmuelleri (2) y de Salmonella enteritidis (3)

las salmonellas del tifus abdominal forman colonias delicadas, semitransparentes, $1^1/2$ a 2 veces de menor tamaño que las colonia de la E. coli (fig. 90, *c*). En la gelatina, las colonias tienen la forma de hojas de parra. En el agar inclinado, aparecen a las 18-20 horas, formando una película húmeda, transparente, sin pigmento; en el caldo forman un enturbiamiento homogéneo.

En los medios de Ploskirev y de Endo, las salmonellas del tifus abdominal y de los paratifus forman colonias semitransparentes, incoloras o rosáceas pálidas. En el medio de Levin, con eosina y azul de metileno, aparecen colonias transparentes, azuladas. En el medio de Drigalski, con tornasol, se forman colonias azuladas, semitransparentes y en el agar con bismuto y sulfito, colonias brillantes, negras.

Las salmonellas del paratifus A forman en los medios de cultivo (Ploskirev, Endo y otros) colonias semejantes a las que forman las salmonellas del tifus abdominal (fig. 91, 1).

Las colonias de las salmonellas del paratifus B son más groseras y, después de haber permanecido 24 horas en el termostato, si se las deja durante varios días a la temperatura ambiente, desarrollan en la periferia de las colonias un rotede mucoso (fig. 91, 2), que constituye un carácter cultural diferencial.

Propiedades enzimáticas. Las salmonellas tifosas no licuefacen la gelatina, no forman indol, pero producen ácido sulfhídrico, reducen los nitratos a nitritos, no coagulan la leche, producen un ligero tono rosa en la leche con tornasol y no modifican el medio de Rothberger.

Las salmonellas del tifus abdominal fermentan, con formación de ácidos, la glucosa, la manita, la maltosa, la levulosa, la galactosa, la rafinosa, la dextrina, la glicerina, la sorbita y, a veces, la xilosa.

Las salmonellas paratíficas fermentan los hidratos de carbono con formación de ácidos y gas, distinguiéndose también por otros caracteres (tabla 19). En condiciones naturales se encuentran las salmonellas tíficas bajo la forma de dos tipos: xilosopositivos y xilosonegativos.

Tabla 19

Diferenciación de las salmonellas del tifus abdominal, de los paratifus y de la E. coli.

Denominación de la especie	Fermentación de los azúcares					Formación de		
	Lactosa	Glucosa	Maltosa	Manita	Sacarosa	Indol	H_2S	Amoníaco
S. typhosa	—	A	A	A	—	—	+	—
S. paratyphi	—	AG	AG	AG	—	—	—	—
S. schottmuelleri	—	AG	AG	AG	—	—	+	+
E. coli	AG	AG	AG	AG	±	±	+	+

Signos convencionales: A, formación de ácidos; AG, formación de ácido y gas; +, formación de amoníaco y de H_2S; —, ausencia de fermentación de azúcares y formación de indol y de H_2S; ±, la formación de indol y la fermentación de la sacarosa son inconstantes.

En el proceso de disociación, las salmonellas del tifus abdominal pasan de la forma S a la forma R, con la particularidad de que este tránsito se acompaña de la pérdida del antígeno somático O, que es el más completo, desde el punto de vista de sus cualidades inmunogénicas; con frecuencia, aunque no siempre, se pierde también el antígeno Vi.

Toxicogénesis. Las salmonellas del tifus abdominal contienen en su composición complejos glúcido-lípido-proteínicos. La endotoxina puede obtenerse por el método de extracción de las suspensiones bacterianas con ácido tricloracético, es termostable y soporta temperaturas de 120°C durante 30 minutos, caracterizándose por la elevada especificidad de su reacción de precipitación y por sus propiedades tóxicas y antigénicas pronunciadas. Existen investigaciones que demuestran la presencia, en las salmonellas del tifus abdominal, de substancias del tipo de exotoxinas, que se inactivan bajo la influencia de la luz, del aire, del calor (80°C), de una toxina enterotrópica y de substancias pirógenas.

Estructura antigénica. Las salmonellas del tifus abdominal poseen un antígeno termolábil H, flagelar, y antígenos somáticos, termostables O y Vi. Estos tres antígenos poseen la propiedad de provocar en el organismo la formación de anticuerpos específicos: aglutininas H, O y Vi. Las aglutininas H provocan una aglutinación en copos grandes, mientras que las aglutininas O y Vi provocan aglutinaciones en forma granujienta, menuda.

Los antígenos se diferencian por su diferente sensibilidad a las substancias químicas. El antígeno O se destruye por la acción de la formalina, pero no se modifica bajo la influencia de las soluciones débiles de fenol. El antígeno H, por el contrario, no se modifica bajo la acción de la formalina, pero se destruye bajo la influencia del fenol.

El cultivo de las salmonellas del tifus abdominal en agar, que contiene fenol al 1:1.000, se acompaña de la pérdida del antígeno H después de varias resiembras. Bajo la influencia del alcohol, el antígeno H también se destruye. Con estos métodos se obtiene el antígeno O en estado puro. El antígeno H se extrae tratando la suspensión bacteriana con formalina o utilizando el cultivo en caldo, que contiene gran cantidad de substancias flagelares. Mediante la inmunización con los antígenos H y O se obtienen los sueros aglutinantes correspondientes.

Tiene un gran interés teórico y una gran importancia práctica el descubrimiento del antígeno Vi, que fue obtenido de salmonellas tifoabdominales virulentas.

Los antígenos Vi y O se encuentran en el cuerpo de las salmonellas, situados en la superficie de la célula bacteriana. Se admite que el antígeno Vi se encuentra situado en zonas aisladas, más superficialmente que el antígeno O. La presencia del antígeno Vi impide la aglutinación de las salmonellas con los antisueros O, mientras que la pérdida del antígeno Vi se acompaña del restablecimiento de la aglutinabilidad con el antisuero O. Las salmonellas tifoabdominales, que contienen el antígeno Vi, no se aglutinan con antisueros O. Mediante el agotamiento con los antígenos H y O se puede obtener suero aglutinante del antígeno Vi, de los sueros antitíficos, obtenidos por inmunización de los animales con salmonellas recién aisladas.

El antígeno Vi es una substancia lábil, que desaparece cultivando las bacterias en medios nutritivos, a los que se ha agregado fenol, así como en condiciones de temperaturas bajas (20°C) o elevadas (40°C); se destruye completamente por la ebullición en el término de 10 minutos, así como bajo la influencia del fenol. También se modifica, parcialmente, bajo la influencia de la formalina y a la temperatura de 60°C durante 30 minutos.

Junto a los antígenos H, O y Vi se han encontrado también antígenos profundos, que se revelan cuando la célula bacteriana pasa a la forma R y pierde los antígenos superficiales O y Vi. Los antígenos profundos no poseen especificidad de especie. Ulteriormente se ha encontrado en las salmonellas un antígeno mucoso (M), polisacárido.

Se ha demostrado que el contenido del antígeno Vi en los cultivos es variable, ya que unas cepas contienen antígeno Vi en grandes cantidades y otras, en pequeñas. F. Kaufmann divide todas las salmonellas, que contienen antígeno Vi, en tres grupos: 1) formas puras V, que poseen un gran contenido de antígeno Vi; 2) formas puras W, que no contienen antígeno Vi y 3) formas de tránsito, V-W, que contienen antígeno Vi y se aglutinan con antisuero O.

Clasificación. Las salmonellas tifoabdominales, paratíficas y los agentes etiológicos de las toxiinfecciones están reunidos, de acuerdo con su estructura antigénica y de otros caracteres, en el género Salmonella (denominación que le fue otorgada en honor del bacteriólogo D. Salmon). En la actualidad se cuentan cerca de 700 especies y tipos en este género.

F. Kaufmann y P. White clasificaron las salmonellas tifo-paratíficas de acuerdo con su estructura antigénica, en diversos grupos y demostraron la existencia de 45 antígenos somáticos O. Así, por ejemplo, la salmonella tifoabdominal (grupo D) contiene tres diferentes antígenos O: el 9 el 12 y el antígeno Vi (ver tabla N° 20). La salmonella paratífica A es el único representante del grupo A, mientras que la salmonella paratífica B, pertenece al grupo V. F. Andrewes demostró, que el antígeno flagelar H no es homogéneo, sino que consta de dos fases: una primera o específica, que se aglutina con el antisuero específico de especie y otra segunda fase, no específica, que se aglutina no sólo con el antisuero específico, sino también con el suero de grupo. Las salmonellas que tienen dos fases de antígeno H se denominan bifásicas, a diferencia de las monofásicas, que tienen sólo el antígeno H específico.

Además, se han encontrado variedades que forman un pigmento amarillo, así como cepas enanas. En relación con el fago Vi, en las salmonellas tifoabdominales se han establecido 56 tipos; entre las paratíficas B, 11 tipos y entre las paratíficas A, 7 tipos.

Resistencia. Las salmonellas tifoabdominales y paratíficas A y B se conservan en el hielo durante varios meses; en el terreno, contaminado con heces fecales y orina de los enfermos o de portadores, hasta 3 meses; en la mantequilla, el queso, la carne y el pan, de 1 a 3 meses; en el terreno, las masas fecales y el agua, durante algunas semanas; en las verduras y frutos, durante 5-10 días. Estas bacterias soportan bien la desecación y pueden conservarse bien en las deposiciones desecadas. En el agua contaminada, las salmonellas sucumben bastante rápidamente (al cabo de 3-5 días), debido a la gran cantidad de microbios saprófitos y la presencia de substancias, que ejercen una acción perniciosa sobre los microorganismos patógenos.

Tabla 20

Clasificación serológica de las bacterias del género Salmonella

Grupo y especie (tipo)	Estructura antigénica		
	Antígeno somático	Antígeno flagelar	
		Primera fase	Segunda fase
Grupo A			
S. paratyphi	1,2,12	a	—
Grupo B			
S. schottmuelleri	1,4,5,12	b	1,2
S. abony	1,4,5,12	b	e, n, x
S. typhimurium	1,4,5,12	i	1,2
S. stanley	4,5,12	d	1,2
S. heidelberg	4,5,12	r	1,2
S. abortivoequina	4,12	—	e, n, x
S. abortusovis	4,12	c	1,6
S. abortusbovis	1,4,12,27	b	e, n, x.
Grupo C (1, 2)			
S. hirschfeldii	6,7, Vi	c	1,5
S. choleraesuis	6,7	c	1,5
S. typhisuis	6,7	c	1,5
S. thomson	6,7	k	1,5
S. duesseldorf	6,8	z_4, z_{24}	—
S. newport	6,8	e, h	1,2
S. albany	(8),20	z_4, z_{24}	—
Grupo D			
S. typhosa	9,12, Vi	d	—
S. enteritidis	1,9,12	g, m	—
S. dublin	1,9,12	g, p	—
S. rostoc	1,9,12	g, p, u	—
S. moscow	9,12	g, q	—
S. gallinarum y otras	1,9,12		
Grupo E (1, 3)			
S. london	3,10	i, v	1,6
S. anatum	3,10	e, h	1,6
S. harrisonburg y otros	(3),(15),34	z_{10}	1,6

Las salmonellas del tifus abdominal y de los paratifus son susceptibles al calentamiento, muriendo a 56°C en el curso de 45-60 minutos; bajo la influencia de las soluciones desinfectantes usuales, de fenol, hipoclorito y de cloramina, en el curso de algunos minutos.

La presencia de cloro activo en el agua, a la concentración de 0,5-1,0 mg por litro, garantiza la esterilización del agua, en cuanto se refiere a las salmonellas tifoabdominales y paratíficas.

Patogenicidad para los animales. En condiciones naturales, los animales no enferman de tifus ni de paratifus. Por lo tanto,estas enfermedades son antroponósicas. Cuando se inocula parenteralmente a los animales, se desarrolla una septicemia e intoxicación, que no se produce si se hace la inoculación por vía oral. I. Mechnikov y A. Bezredka llevaron a cabo la inoculación de chimpancés, por vía enteral, obteniendo una enfermedad semejante al tifus abdominal humano.

Patogénesis y enfermedad humana. El lugar primario de localización del agente etiológico es el tubo digestivo; la infección tiene lugar por vía bucal.

La patogénesis del tifus abdominal y de los paratifus se caracteriza por su curso cíclico y por el desarrollo de alteraciones fisiólogo-patológicas determinadas.

Después de haber llegado las salmonellas tifoabdominales y paratíficas al intestino, transcurre un plazo determinado, durante el cual se desarrollan fenómenos inflamatorios en los folículos solitarios y en las placas de Peyer de los segmentos inferiores del intestino delgado.

A consecuancia de la brusca disminución de la función bloqueadora del aparato linfático del intestino delgado, las salmonellas penetran hasta la sangre, en la cual, bajo la influencia de las substancias bactericidas de la misma, se destruyen en parte, con liberación de endotoxinas. Durante la bacteriemia tiene lugar la inundación del organismo del enfermo por las salmonellas tíficas, que penetran en los ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea, el hígado y otros órganos. Este período se acompaña de las manifestaciones iniciales de la enfermedad y dura una semana.

En la segunda semana de enfermedad se acumulan las endotoxinas en las placas de Peyer, las cuales, al pasar a la sangre, provocan la intoxicación del organismo. El cuadro general de la enfermedad se caracteriza por el estado tífico, la perturbación de la regulación térmica, trastornos por parte del sistema nervioso vegetativo y central, así como por alteraciones de la actividad cardiovascular y de otras modificaciones.

A la tercera semana, las bacterias tíficas pasan de las vías biliares y de las glándulas de Lieberkühn al intestino, en gran cantidad, eliminándose parte de ellas al exterior con las deposiciones mientras que otra parte penetra de nuevo en las placas de Peyer y los folículos solitarios, sensibilizados bajo la influencia de la acción primaria, ejercida sobre los mismos por las salmonellas. Como resultado de esto, se desarrolla una hiperergia, con formación de procesos ulcerativos. Las modificaciones más pronunciadas se desarrollan en la región de las placas de Peyer y de los folículos solitarios, a consecuencia de las cuales puede tener lugar la perforación del intestino y la aparición de una peritonitis.

Bajo la influencia de las salmonellas tifo-paratíficas y de los productos de su actividad fisiológica, tiene lugar, a partir de la segunda semana, la formación de anticuerpos y la intensificación de la reacción fagocitaria, que alcanzan su máximo hacia la 5ª-6ª semana y conducen a la curación.

La curación clínica y la liberación del organismo de las bacterias patógenas no coinciden cronológicamente. Durante las primeras semanas después de la curación, una importante proporción de los convalecientes se hacen portadores de gérmenes; en un 3-5% de los que padecieron la enfermedad continua la eliminación de bacterias (portadores) durante meses y años y, a veces, se prolonga durante toda la vida. La causa fundamental, que mantiene el estado de portador de gérmenes, es la existencia de un proceso inflamatorio en la vesícula biliar (colecistitis) y en el hígado, en los que las bacterias encuentran un medio que les es favorable y en donde pueden conservarse y multiplicarse. Además, las salmonellas tifo-paratíficas pueden producir también lesiones renales y de la vejiga urinaria, provocando pielitis y cistitis. Esta situación condiciona la eliminación de bacterias con la orina.

Después de haber experimentado el enfermo una notable mejoría, pueden aparecer recidivas al cabo de 1-2 ó 3 semanas. Estas recidivas son la consecuencia de una actividad inmunobiológica disminuida del organismo humano y, consecutivamente, de una inmunidad poco pronunciada.

La variabilidad del curso del tifus abdominal, que puede presentarse desde la forma grave, mortal, hasta las formas leves, ambulatorias, no permite diferenciar esta enfermedad de los paratifus o de otras enfermedades. Para el diagnóstico de estas infecciones tienen una importancia decisiva las investigaciones de laboratorio (ver la tabla N° 19). En estos últimos años, el tifus abdominal ha pasado a ser, de una enfermedad epidémica, a una enfermedad esporádica, que sigue un curso más leve y en la que, raramente, se observan complicaciones.

Las enfermedades que provocan las salmonellas paratíficas no se diferencian del tifus abdominal. El período de incubación y la duración de la enfermedad son algo más cortos en las afecciones paratíficas que en el tifus abdominal.

Inmunidad. En las personas que han pasado el tifus abdominal y los paratifus se desarrolla una inmunidad relativamente firme, aunque, a veces, se observan recidivas y repetición de la infección. El empleo terapéutico de los antibióticos reduce las funciones inmunógenas del agente etiológico de la enfermedad, el cual pierde rápidamente sus antígenos O y Vi.

En la inmunidad que se forma en el tifus abdominal y en los paratifus, junto a los mecanismos humorales y fagocitarios de defensa, se concede una cierta importancia a las funciones que desempeña el sistema reticuloendotelial como barrera defensiva, así como también la inmunidad funcional, que asegura el restablecimiento de las funciones perturbadas del organismo.

Diagnóstico de laboratorio. Fundándose en los datos que se conocen de la patogénesis del tifus abdominal y de los paratifus, se ha confeccionado y perfeccionado el diagnóstico actual de estas enfermedades:

1. *Obtención de hemocultivos.* En los primeros días de la enfermedad se observa bacteriemia, por lo que, para la obtención de cultivo, se siembran 10-15 ml de sangre (en la segunda semana de enfermedad se utilizan 15-20 ml y en la tercera, de 30 a 40 ml) en 100, 150 ó 200 ml de caldo con 10% de bilis. Las siembras se colocan en el termostato a 37°C de temperatura y, al segundo día se hace una resiembra en uno de los medios de cultivo diferenciales (Ploskirev, Endo, Levin) o, sencillamente, en agar con peptona.

El cultivo obtenido se identifica por medio de su resiembra en la serie "abigarrada" (de azúcares y otros) (ver tabla N° 19) y mediante la reacción de aglutinación. Esta última se practica, bien en portaobjetos, con sueros monorreceptores o bien en tubos de ensayo, con sueros purificados específicos.

2. *Método serológico.* Desde la 2ª semana se acumulan en la sangre de los enfermos bastantes aglutininas, cuya presencia se investiga con la reacción de Widal, que se lleva a la práctica con suspensiones standard de bacterias tifoabdominales y paratíficas A y B (diagnosticum). Conviene tener en cuenta la posibilidad de que, en individuos tratados con antibióticos, el título de esta reacción esté disminuido. La reacción se considera positiva cuando se produce con diluciones del suero del enfermo de 1:200 y más.

La reacción de Widal puede ser positiva no sólo en los enfermos, sino también en las personas que han sufrido anteriormente la enfermedad y en los vacunados, por lo que para practicar la reacción se utilizan suspensiones bacterianas (diagnosticum, colección de antígenos estandard) que contienen los antígenos O y H. En las personas vacunadas y en las que sufrieron la enfermedad se conservan durante largo tiempo las aglutininas H, mientras que en los enfermos, en plena enfermedad, se encuentran las aglutininas O.

En el tifus abdominal y en los paratifus, la reacción de aglutinación puede presentar, a veces, un carácter de grupo, ya que el suero de los enfermos contiene aglutininas, no sólo contra los antígenos específicos, sino también contra los antígenos de grupo, que se encuentran también en otros microorganismos. En tales casos, se vuelve a tomar sangre al enfermo pasados 5-6 días y se repite la reacción de Widal. El incremento del título de las aglutininas facilita poder hacer el diagnóstico de laboratorio. En algunos casos, cuando el título del suero asciende en grado semejante con varios antígenos, se acude a investigar, por separado, las aglutininas O, H y Vi.

Para el diagnóstico de los portadores de bacterias tifoabdominales se utiliza la reacción de aglutinación Vi, que se practica con sueros inactivados a 56°C, durante 30 minutos, en diluciones al 1:10-1:80 y diagnosticums de antígeno Vi. Las personas que dan reacción positiva de aglutinación Vi son sometidas a una investigación microbiológica, para intentar el aislamiento de salmonellas tifoabdominales de la bilis, las heces y la orina. Los mejores resultados se obtienen con la aglutinación Vi.

Para el diagnóstico serológico rápido del tifus abdominal y de los paratifus, se emplean los métodos de aglutinación de Nobel y de aglutinación en portaobjetos de Minkievich-Brumpt. En este último caso, la suspensión de bacterias se aglutina en una gota de sangre, sin diluir, puesta previamente en un portaobjetos.

3. *Obtención de cultivo puro de deposiciones y de la orina.* Se realiza durante las tres primeras semanas de la enfermedad, sembrando material en caldo con bilis, en medio de Mueller, en medio de Ploskirev o en agar con bismuto y sulfito.

El aislamiento de cultivo puro y su identificación se hace de la misma manera que para la investigación de la sangre.

Para obtener cultivo de las salmonellas tifoparatíficas del agua, de las aguas residuales, de la leche o de las deposiciones de las personas sanas, se han recomendado medios electivos, que impiden muy débilmente el crecimiento de cepas patógenas tifoparatíficas y detienen intensamente el crecimiento de la microflora saprofítica.

Para el diagnóstico del tifus abdominal y del paratifus se utiliza la reacción del incremento del título del bacteriófago, que está fundada en la capacidad que tiene el fago específico (indicador) de multiplicarse únicamente en contacto con las salmonellas homólogas. El incremento del número de corpúsculos del fago en el tubo en que se hace la prueba, en comparación con el tubo control, demuestra la presencia de bacterias homólogas al fago utilizado en el material que se investiga. Esta reacción es altamente sensible y específica, permitiendo encontrar en el término de 11-12 horas las salmonellas en diferentes substratos, sin necesidad de aislarlos en cultivo puro. El resultado se estima positivo, si en el tubo de ensayo que se investiga, el incremento del número de corpúsculos no es menor de 5 a 10 veces superior al que se encuentra, comparativamente, en el control.

Al aislarse cultivos inaglutinables de agentes etiológicos del tifus abdominal y de los paratifus, se practica la reacción de aglutinación con sueros anti-Vi y, si se carece de ellos, se calienta el cultivo que se investiga hasta la temperatura de 60°C durante 30 minutos o a 100°C durante 5 minutos. Entonces, se practica la reacción de aglutinación con la suspensión de este cultivo que se ha calentado.

En algunos casos se somete a investigación bacteriológica el contenido duodenal (cuando se investigan portadores), la médula ósea y material de las roséolas.

A veces se lleva a cabo la determinación del fago tipo de las salmonellas tifoparatíficas. El cultivo obtenido se determina con ayuda de los fagos O y Vi tipoespecíficos. Este método permite averiguar las fuentes del tifus abdominal y de los paratifus.

Investigación del agua. La investigación de la presencia de las bacterias tifoparatíficas en el agua se lleva a cabo filtrando grandes volúmenes (2-3 litros) de agua a través de filtros de membrana, que luego se llevan a cápsulas de Petri con agar con bismuto y sulfito. Pasados 1-2 días, aparecen colonias negras en el caso de que existan bacterias tíficas. Paralelamente, se hace la reacción de incremento del título del fago.

Tratamiento. Los enfermos de tifus y de paratifus se tratan con levomicetina y clortetraciclina, con cuyo empleo decrece considerablemente la gravedad de la enfermedad y se acorta su duración. Tiene una gran importancia el tratamiento no específico general (dietético, sintomático). Para evitar las recidivas no se debe interrumpir el tratamiento después de la desaparición de las bacterias de la sangre, la orina y las heces fecales, sino que debe prolongarse hasta la completa curación clínica.

Un problema verdaderamente difícil es el saneamiento de los portadores de salmonellas tíficas.

Profilaxis. Las medidas generales consisten en la inactivación de las fuentes de contagio, mediante el diagnóstico precoz, la hospitalización de los enfermos, la desinfección de los focos y el descubrimiento y tratamiento de los portadores. Tiene una gran importancia en la profilaxis del tifus abdominal y de los paratifus la purificación del agua; la protección de las fuentes de agua potable, para impedir su contaminación; la limpieza sistemática y perfecta del territorio de los poblados; la lucha contra las moscas, defendiendo contra las mismas los productos alimenticios y el agua; el lavado de las manos antes de las comidas y después de haber estado en los retretes, además del control sistemático, con el fin de descubrir a los portadores entre los trabajadores de los establecimientos de la alimentación.

Con objeto de poder llevar a cabo la profilaxis específica de las enfermedades del grupo tífico, se emplea la vacunación por indicaciones epidemiológicas. Las vacunas se preparan de diferentes tipos: contra el tifus abdominal (monovacuna); contra el tifus abdominal y el paratifus B (bivacuna); contra el tifus abdominal y los paratifus A y B (trivacuna); contra el tifus abdominal, el paratifus B y las bacterias disentéricas Flexner y Sonne (tetravacuna); contra el tifus abdominal, los paratifus A y B y las bacterias disentéricas Flexner y Sonne (pentavacuna).

Se obtienen buenos resultados con la vacuna química asociada, adsorbida, que contiene los antígenos O y Vi de las bacterias del tifus abdominal, del paratifus B, de las shigellas Flexner y Sonne y anatoxína tetánica, concentrada, purificada y adsorbida. Todos los antígenos que forman parte de esta vacuna están adsorbidos en hidróxido de aluminio.

Una variedad de la tetravacuna es la vacuna seca asociada, que contiene antígenos de las bacterias del tifus abdominal, del paratifus B y de las bacterias disentéricas Flexner y Sonne. Las vacunas indicadas se aplican con arreglo a un plan, siguiendo indicaciones epidemiológicas, de acuerdo con las instrucciones e indicaciones especiales del servicio sanitario-antiepidémico.

SALMONELLAS, AGENTES ETIOLOGICOS DE LAS TOXIINFECCIONES ALIMENTICIAS

En el género Salmonella están incluidas muchas especies y tipos de bacterias, que son semejantes, por sus caracteres morfológicos, culturales y enzimáticos al agente etiológico del paratifus B.

En 1885, D. Salmón, en América, aisló el microorganismo S. cholerae-suis, que se consideró, durante mucho tiempo, como el agente etiológico de la peste de los cerdos. Ulteriormente, se estableció que dicha bacteria se encuentra como acompañante del agente auténtico de dicha enfermedad, produciendo en el hombre una toxiinfección.

En 1888 A. Gärtner, durante un importante brote de toxiinfecciones ocurrido en Sajonia, obtuvo mediante la siembra de carne de una vaca enferma, que hubo que sacrificar obligadamente, así como del bazo de un enfermo fallecido, bacterias de la especie S. enteritidis, que resultaron ser patógenas para los ratones, los cobayos, los conejos, las ovejas y las cabras.

En 1896, en la ciudad de Breslau, K. Kaenshe y, J. Nobel en 1898, en la ciudad de Aertrycke, en casos de intoxicaciones alimenticas encontraron y obtuvieron, en cultivo puro, la S. typhimurium (Bacteria de Breslau).

En la actualidad se ha demostrado que todo el numeroso grupo de salmonellas, cerca de 60 especies y tipos, son patógenas para el hombre, provocando intoxicaciones alimenticias (toxiciinfecciones).

Morfología. Por su morfología, las salmonellas corresponden a la característica general de la familia de las Enterobacteriaceae, que fue expuesta en la pág. 391 (fig. 91, 3); son móviles y tienen peritricos.

Cultivo. Las salmonellas son aerobias facultativas, con un óptimo de crecimiento a 37°C, creciendo bien en los medios de cultivo usuales.

Propiedades enzimáticas. Las salmonellas no liquidan la gelatina, no producen indol, en su mayoría eliminan H_2S, fermentan la glucosa, la maltosa y la manita, con formación de ácidos y gas.

Toxicogénesis. Las salmonellas no forman exotoxinas. Su acción patógena sobre el organismo de los animales y del hombre está vinculada a la endotoxina, que es un complejo glúcido-lípido-proteínico y se caracteriza por su elevada toxicidad.

Estructura antigénica. Por sus caracteres serológicos, como ya se ha dicho anteriormente, las salmonellas se distribuyen en 35 grupos (ver tabla N° 20). Así, en el esquema de Kaufmann-White, la S. enteritidis corresponde al grupo D, la S. typhimurium al grupo B y la S. choleraesuis, al grupo C.

Clasificación. La clasificación de las salmonellas está basada en sus caracteres antigénicos, culturales y biológicos (ver tabla N° 21).

Resistencia. Las salmonellas son relativamente resistentes a las temperaturas elevadas (60-75°C), a las concentraciones elevadas de sal común y a algunos ácidos. Las salmonellas no sucumben en solución de ácido acético al 8-10% durante 18 horas. A la temperatura ambiente sobreviven hasta 75-80 días. Las endotoxinas pueden conservarse durante largo tiempo, incluso después de la cocción, en el espesor de grandes pedazos de carne o en albóndigas u otros platos de carne cuando se fríen insuficientemente.

Una peculiaridad característica de los productos alimenticios, contaminados con salmonellas, es que en los mismos falta toda modificación que pudiera advertirse organolépticamente.

Patogenicidad para los animales. Las salmonellas, agentes etiológicos de las toxiinfecciones, son microorganismos patógenos, capaces de provocar el tifus en las terneras, el tifus y el paratifus en los cerdos, el tifus en las gallinas y la diarrea blanca en los polluelos, el tifus en los ratones y las ratas y enteritis en el ganado vacuno.

Entre los animales de laboratorio, los más susceptibles a algunas de las salmonellas (S. typhimurium, S. enteritidis, S. choleraesuis y otras) son los ratones blancos, en los que se desarrolla una septicemia, tanto después de su inoculación por vía bucal, como por vía parenteral.

Patogénesis y enfermedad humana. La causa fundamental de la enfermedad es el consumo de productos alimenticios contaminados con salmonellas. Son, sobre todo, frecuentes las intoxicaciones alimenticias provocadas por productos de la carne, preparados sin cumplir las reglas de su elaboración culinaria, a partir de la carne de animales enfermos, de aves acuáticas y de sus huevos. Las aves marinas, son con frecuencia, portadoras de salmonellas. La contaminación de la carne puede ocurrir durante la vida del animal o después de su muerte.

A diferencia del tifus abdominal y de los paratifus A y B, las toxiciinfecciones salmonelósicas son enfermedades ántropo-zoonósicas. La intoxicación se inicia transcurridas algunas horas después de la contaminación. En el tubo digestivo, así como en la sangre, tiene lugar una destrucción masiva de microorganismos, ingeridos con los alimentos, a consecuencia de la cual se libera una gran cantidad de endotoxinas, que, junto con las endotoxinas ingeridas con los productos alimenticios, provocan la intoxicación. Se ha demostrado que las salmonellas poseen una gran capacidad de invasión; en las primeras horas de la enfermedad, por regla general, se produce una bacteriemia.

La enfermedad, por su curso, se caracteriza por manifestaciones clínicas de toxiinfección, gastroenteritis y síntomas que recuerdan al tifus y al cólera.

Junto a las infecciones salmonelósicas típicas, de orden zoonósico, existen salmonelosis que se originan como resultado de contagio de personas enfermas o portadoras. Este tipo de salmonelosis se encuentra, preferentemente, entre los niños recién nacidos o prematuros, así como entre convalecientes de otras enfermedades o enfermos crónicos. En las instituciones infantiles, las casas de maternidad, los servicios somáticos de las clínicas pediátricas o en los departamentos de enfermos infecciosos, entre los niños enfermos de disentería, son portadores y fuente de contagio, fundamentalmente, los niños enfermos para otros niños y adultos. La salmonelosis en los niños se manifiesta en forma de dispepsias, colitis (enterocolitis), tifus abdominal, que, frecuentemente, se acompañan de fenómenos de septicemia y bacteriemia, provocan afecciones que siguen un curso prolongado o crónico y que se diagnostican a veces, erróneamente como disentería crónica.

Inmunidad. La inmunidad en los casos de salmonelosis es de poca intensidad y poco duradera. En la sangre de los convalecientes aparecen, hacia la 2ª semana, aglutininas en títulos reducidos (1:50-1:400 y raramente hasta 1:800).

Diagnóstico de laboratorio. Los residuos alimenticios, el agua de lavar objetos, las deposiciones, los vómitos, la sangre, la orina, los órganos de los cadáveres, recogidos con el mayor cuidado posible, se someten a un estudio sistemático: al comienzo se hacen siembras en los medios de cultivo que se emplean para el diagnóstico del tifus abdominal y los paratifus A y B, después se determinan las propiedades culturales, serológicas y biológicas de los cultivos obtenidos (ver tabla N° 21).

Tabla 21

Característica diferencial de las especies fundamentales de agentes etiológicos de las toxiinfecciones y de las salmonellas del paratifus B (Salmonella schottmuelleri)

Nombre del agente etiológico	Formación del reborde mucoso	Patogenicidad para los ratones inoculados per os	Diferencias serológicas			
			Grupo	Antígenos somáticos	Antígenos flagelares	
					Fase primera	Fase segunda
S. typhimurium	—	patógena	B	1,4,5,12	i	1,2
S. choleraesuis	∓	"	C	6,7	c	1,5
S. enteritidis	—	"	D	1,9,12	g, m	—
S. newport	—	"	C_2	6,8	e, h	1,2
S. anatum	—	"	F	3,10	e, h	1,6
S. schottmuelleri	+	no patógena	B	1,4,5,12	b	1,2

En muchos casos, las pruebas biológicas se practican no sólo con los cultivos, sino también con los residuos de los alimentos, que han provocado la intoxicación.

Para hacer el diagnóstico retrospectivo se investiga la sangre de los convalecientes, después de haber pasado de 8 a 10 días, encuanto se refiere a la presencia de aglutininas, mediante la reacción de Widal, con suspensiones bacterianas de las especies fundamentales de agentes etiológicos de las toxiinfecciones alimenticias (diagnosticum).

Como se ve por la tabla N° 21, presenta, sobre todo, dificultades el diagnóstico diferencial de laboratorio de las especies de S. typhimurium y S. schottmuelleri, debido a que tienen antígenos de grupo y somáticos comunes, así como la segunda fase de los antígenos flagelares. Se utiliza como criterio la determinación de la patogenicidad para los ratones blancos y la formación del reborde mucoso en las colonias hijas, obtenidas en agar.

Tratamiento. Se tratan los enfermos con antibióticos (levomicetina, clortetraciclina, oxitetraciclina o tetraciclina). También surte buen efecto el lavado gástrico, la inyección de glucosa y de solución fisiológica, así como la prescripción de medicamentos cardíacos.

Profilaxis. La profilaxis de las toxiinfecciones salmonelósicas se logra con la vigilancia veterinario-sanitaria del estado del ganado, de los mataderos, de las empresas de la industria de la carne y del pescado y mediante el control, efectuado por los laboratorios, de la producción de la carne destinada al mercado, realizando la esterilización de la que haya sido admitida, condicionalmente, como buena para su empleo. El servicio médico-sanitario debe descubrir los portadores de gérmenes entre los trabajadores de las empresas alimenticias, de los comedores y otros establecimientos de alimentación; controlar el cumplimiento del régimen sanitario en las empresas alimenticias, en los establecimientos dedicados a la venta de productos alimenticios, en los depósitos de los mismos y en los comedores.

Las intoxicaciones alimenticias pueden estar provocadas, en muchos casos, por microorganismos condicionalmente patógenos (Proteus morgani, Proteus mirabilis, Proteus rettgeri, Proteus inconstans, E. coli y otros).

SHIGELLAS

El agente etiológico de la disentería fue descrito en 1888 por Chantemesse y F. Widal. Este mismo microorganismo fue estudiado detenidamente en 1898 por K. Shiga en el Japón y en 1900-1901 por W. Kruse en Alemania (bacterias de Shiga-Kruse).

En 1900, S. Flexner y R. Strong aislaron, en las Islas Filipinas, microorganismos disentéricos que poseían otras cualidades (bacterias de Flexner).

En 1904, P. Hiss y F. Russell describieron bacterias disentéricas, que recibieron la denominación de bacterias de Hiss-Russell. En la actualidad, este tipo forma parte de la especie de bacterias llamadas de Flexner.

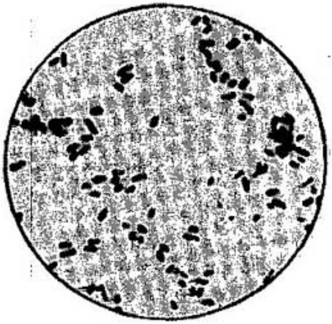
En 1904, C. Duval, en 1907 W. Kruse y sus colaboradores, y en 1915 C. Sonne, encontraron bacterias disentéricas que fermentaban la lactosa.

En 1917, simultáneamente, M. Stutzer en Rusia y K. Schmitz en Rumania aislaron, todavía, otra especie de bacterias disentéricas (bacterias de Stutzer-Schmitz).

Ulteriormente fueron aún descubiertos otros agentes etiológicos de la disentería: las bacterias de Newcastle, de Boyd, el grupo de Large-Sachs y otros diversos tipos. Actualmente, de acuerdo con la nomenclatura internacional, todas las bacterias disentéricas están reunidas en un género, que recibió el nombre de Shigella, denominándose a las enfermedades shigelosis.

Morfología. Las bacterias de la disentería corresponden por su morfología a las características de la familia de las Enterobacteriaceae, descritas en la pág. 391 (fig. 92). Uno de los caracteres diferenciales de las bacterias disentéricas, en comparación con el grupo de las coli-tifus-paratifus, es su carencia de flagelos. En algunas

Fig. 92. Bacterias disentéricas de Flexner



cepas de bacterias disentéricas de Flexner se han descubierto pestañas.

Cultivos. Las bacterias disentéricas son aerobias facultativas; se desarrollan bien en los medios de cultivo usuales a pH 6,7-7,2; tienen su óptimo de crecimiento a 37°C y dejan de crecer a 45°C. En los medios sólidos forman colonias delicadas, semitransparentes, de pequeño tamaño (de 1 a 1,5 mm de diámetro) (ver fig. 89, *c*), semejantes a las colonias de las bacterias del tifus abdominal. Sembradas en caldo producen un enturbiamiento difuso del medio.

Propiedades enzimáticas. Ninguna de las especies de bacterias disentéricas liquida la gelatina; tampoco producen ácido sulfhídrico. Todas ellas fermentan la glucosa con formación de ácido, a excepción de la subespecie Newcastle, que, a veces, fermenta la glucosa con formación de ácido y gas. Tampoco fermentan la lactosa las bacterias de este género, a excepción de las bacterias del tipo Sonne.

Toxicogénesis. La bacteria Shigella dysenteriae, tipo 1, produce una exotoxina, que es termolábil y tiene un marcado tropismo por el sistema nervioso y la mucosa intestinal. Se la encuentra en los cultivos viejos en caldo, en los lisados de los cultivos de 24 horas en agar y en las células bacterianas desecadas.

La inyección intravenosa de dosis reducidas de exotoxina produce la muerte de los conejos y de los ratones blancos, en los que aparece diarrea, parálisis de las extremidades posteriores y colapso.

Bajo la influencia de la exotoxina disentérica se forma, en el organismo, la antitoxina correspondiente. Los restantes tipos de bacterias disentéricas no forman toxinas solubles, sino que contienen substancias de naturaleza glúcido-lípido-proteínica, endotoxinas, que se encuentran en las variedades lisas (S) de colonias y faltan en las colonias rugosas (R).

En algunas cepas de bacterias disentéricas de Stutzer-Schmitz y Sonne se han encontrado substancias termolábiles, que ejercen una acción neurotrópica. Tales substancias fueron obtenidas de cultivos viejos, tratándolos con ácido tricloracético.

Estructura antigénica. Las bacterias disentéricas se clasifican en 5 especies (4 grupos), dentro de cada una de las cuales existen serotipos. La estructura antigénica de las Shigellas está relacionada con la presencia de antígenos somáticos O y de antígenos superficiales K.

Clasificación. La diferenciación de las bacterias disentéricas se basa en el conjunto de sus caracteres antigénicos (tabla 22) y bioquímicos (tabla 23).

Las especies que, fundamentalmente, han jugado un papel en los procesos infecciosos que se han observado en estos últimos años son las que corresponden a las bacterias disentéricas de Sonne y Flexner. Hasta los años 1937-1940, el representante más importante fue la Shigella dysenteriae del 1er tipo (bacteria de Shiga).

Resistencia. Las bacterias disentéricas pueden conservarse durante 5-10 días en el medio externo: en el terreno, en los objetos, en los productos alimenticios, en el agua, en las vasijas. La luz solar directa y la solución de fenol al 1% las matan en 30 minutos; la temperatura de 60°C, en 10 minutos. Las bacterias disentéricas sucumben rápidamente bajo la acción de soluciones de cloramina y de hipoclorito. Las más sensibles a los factores físicos y químicos son las bacterias disentéricas de Shiga y, relativamente resistentes, las bacterias disentéricas de Sonne.

Las bacterias disentéricas pueden adquirir resistencia a los medicamentos (sulfamidas, antibióticos) y a las radiaciones ionizantes. Se han obtenido variedades de bacterias disentéricas de Flexner, capaces de soportar 1 millón de r. Las formas resistentes a las radiaciones roentgen se multiplican con una velocidad 3 veces menor que las bacterias originales.

Patogenicidad para los animales. Son susceptibles a las bacterias disentéricas los monos, que se contaminan en los vivarios a partir de las personas enfermas o portadoras; en muchos casos los propios monos sirven de fuente de contagio de las personas que prestan servicio en los vivarios y parques zoológicos.

Cuando se inocula a los conejos parenteralmente, se desarrolla en estos animales una intoxicación, que conduce a su muerte. Una acción tóxica muy enérgica ejerce la inyección intravenosa de bacterias Shigella dysenteriae: en los animales inoculados aparecen diarreas, paresias o parálisis de las extremidades y, más tarde, colapso y muerte. En la antopsia se aprecia hiperemia de la mucosa intestinal, hemorragias, necrosis y ulceraciones. Los ratones blancos inoculados mueren en el término de 4 días.

Si se introduce en las vías respiratorias de los ratones blancos un cultivo de bacterias disentéricas virulentas, tiene lugar la multiplicación de las mismas. No obstante, no se ha logrado provocar una disentería en los ratones blancos. Más sensibles son los gatos

Clasificación de las Shigellas

Soviética					Internacional		
	Especie	Subespecie	Antígeno de tipo	Subtipo	Subgrupo	Tipo	Subtipo
Que no fermentan la manita	Sh. grigoriewa-shigae Sh. stutzeri-schmitzii Sh. large-sachsi Provisionales[1])		1	—	A Sh. dysenteriae	1	
			2	—		2	
			3	—		3	
			4	—		4	
			5	—		5	
			6	—		6	
			7	—		7	
			8	—		8	
			9	—		9	
			10	—		10	
Que fermentan la manita	Sh flexneri	Sh. flexneri	1	1a	B Sh. flexneri	1	1a. 1b
				1b		2	2a
			2	2a		3	2b
				2b		4	3a
			3	3a		5	3b
				3b		6	3c
				3c		x^-	4a
			4	4a		y^-	4b
				4b			x^+
			5[2])	$5(x^+)$			x^-
				$5(x^-)$			
				var.x[2]			
				var.y[2]			
		Sh. newcastle	6	—			
		Sh. boydii	1	—	C Sh. boydii	1	
			2	—		2	
			3	—		3	
			4	—		4	
			5	—		5	
			6	—		6	
			7	—		7	
			8	—		8	
			9	—		9	
			10	—		10	
			11	—		11	
			12	—		12	
			13	—		13	
			14	—		14	
			15	—		15	
Que fermentan lentamente la lactosa	Sh. sonnei	—	—	—	D Sh. sonnei	—	

---

[1]) No está claro a qué especie pertenecen.
[2]) Carecen de antígenos de tipo y se diferencian por los de grupo.

pequeños y los perros de poca edad. Los cobayos son poco susceptibles a las bacterias disentéricas, pero, si se les inocula en la conjuntiva ocular, se desarrolla en ellos una queratoconjuntivitis, que se considera como una lesión específica.

Patogénesis y enfermedad humana. Las fuentes de infección son las personas enfermas de disentería aguda y crónica y los portadores. El contagio se produce por vía bucal, al utilizarse productos alimenticios o el agua contaminados, a través de las manos, las moscas domésticas y diferentes objetos, en que existen bacterias de la disentería. Estas bacterias se localizan en la mucosa y en la capa submucosa del intestino, en donde, generalmente, se multiplican, sin pasar a la sangre. La intoxicación del organismo está condicionada por la absorción, a través de la mucosa intestinal, de las exo y endotoxinas que forman las bacterias disentéricas. Sigue un curso grave, sobre todo, la disentería provocada por las bacterias Shigella dysenteriae, que se acompaña de manifestaciones de una intoxicación general y de profundas perturbaciones intestinales, formación de ademas, hiperemia y diarreas sanguinolentas. El curso de la enfermedad se agrava en un grado muy considerable con la presencia de lamblias o de helmintos, que colaboran a la parasitocenosis en la disentería.

En la mucosa del intestino grueso se desarrolla un proceso inflamatorio, con formación de úlceras, que, al cicatrizarse, provocan la formación de estricturas de la luz del intestino y la perturbación del paso del contenido fecal.

Inmunidad. Después de haber padecido la disentería se desarrolla una inmunidad específica, respecto a la especie y el tipo de la bacteria, que es de poca intensidad y duración. De aquí que sea posible observar la repetición, a veces múltiple, de la enfermedad, que, en ocasiones, adquiere una forma crónica.

Diagnóstico de laboratorio. El éxito de la investigación que se practica en el laboratorio depende, en gran parte, de la corrección con que se hayan tomado las muestras de heces y de que se haya realizado la siembra inmediata de las mismas en medios de cultivo electivo-diferenciales, junto a la cama del enfermo, remitiendo consecutivamente las cápsulas de Petri, sembradas, al laboratorio.

En las condiciones de los estacionarios, las heces se toman en la superficie de un plato de papel o en una servilleta, que se coloca en un recipiente, previamente lavado con agua y, mejor aún, con agua hirviendo, seco y que no contenga substancias desinfectantes. El mejor procedimiento consiste en tomar las heces por medio de un tubo rectal o un tapón directamente del intestino recto. La siembra se lleva a efecto en el departamento de enfermos infecciosos, inmediatamente después de haberse practicado la toma de las heces. Se eligen las partículas de heces que contengan moco o pus y se siembran con un tapón en cápsulas de Petri, que contienen medio de Ploskirev y se colocan en el termostato a 37°C, durante 24 horas. El cultivo puro obtenido se identifica por los datos bioquímicos y serológicos.

Tabla 23

Propiedades químicas de las Shigellas

Nombre de la especie	Tipos	Fermentación de los azúcares					Formación de	
		lactosa	glucosa	manita	maltosa	sacarosa	indol	catalasa
Sh. dysenteriae	1	—	A +	—	—	—	—	—
Sh. dysenteriae	2	—	A +	—	—	—	+	±
Sh. dysenteriae	3	—	A +	—	—	—	+	—
Sh. flexneri		—	A +	A +	A ±	—	+	+
Sh. boydii		—	A + AG	A ±	A ±	—	—	+
		—	A +	A +	A =		±	±
Sh. sonnei		A + (lentamente)	A +	A +	A +	A + (lentamente)	—	±

Signos convencionales: A, ácido; AG, ácido y gas; ±, formación inconstante de catalasa; +, formación de indol y de catalasa; —, falta la fermentación de azúcares, la formación de indol y de catalasa; =, formación débil de indol y de catalasa, fermentación débil de los azúcares.

Con objeto de disminuir los plazos de investigación, se utiliza el método acelerado de diagnóstico de la disentería. En algunos casos se practica la reacción de aglutinación por el método de Widal, que permite hacer un diagnóstico retrospectivo.

En la actualidad, no es raro que se encuentren dificultades para la identificación de cultivos inaglutinables, atípicos. En tales casos se practica repetidamente la reacción de aglutinación con cultivo, previamente calentado hasta 100°C, durante 30 minutos. La aglutinación puede regenerarse después de varias resiembras o pases en caldo con 10-20% de bilis o en agar inclinado, con manita e indicador BP.

Las bacterias de la disentería, que han perdido su antígeno superficial, no se aglutinan por los antisueros específicos y, generalmente, no descomponen la urea. El antígeno específico se conserva en el fondo de la célula bacteriana y puede descubrírsele con ayuda de la reacción de precipitación con antígeno completo.

En muchos casos, la naturaleza del cultivo aislado puede determinarse por su capacidad para lisarse por medio del fago disentérico polivalente y mediante la prueba de provocación de la queratoconjuntivitis en cobayos.

Tratamiento. Se prescriben antibióticos a los enfermos (tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, levomicetina), además de las sulfamidas (sulgina, ftalazol y otros). Cuando se han aislado de los enfermos bacterias resistentes a los antibióticos usuales, se puede recomendar el empleo de neomicina. Con objeto de impedir el tránsito de la forma aguda a la crónica, se administra vacuna alcohólica. En vista de que en todas las enfermedades infecciosas y, sobre todo, en la disentería, se desarrolla una insuficiencia vitamínica, se prescribe un régimen dietético, con gran contenido en calorías y una elevada proporción de vitaminas, lo que contribuye al rápido restablecimiento de las funciones perturbadas y al incremento de la actividad inmunobiológica.

Profilaxis. La lucha contra la disentería se basa en la ejecución de todo un complejo de medidas generales y específicas: **1)** diagnóstico correcto, precoz, clínico, epidemiológico y de laboratorio; 2) hospitalización o aislamiento de los enfermos en su domicilio, con cumplimiento del régimen impuesto; 3) tratamiento de los focos, mediante una desinfección cuidadosa; 4) tratamiento correcto de los enfermos con antibióticos muy efectivos, con preparados quimioterápicos e inmunopreparados; 5) observación de los focos y realización, en ellos, de las medidas profilácticas.

Vibrión colérico

El cólera es una infección antiquísima. Su foco epidémico se encuentra en la India: Bengala meridional, la cuenca del río Ganges y Brahmaputra.

Desde 1817 a 1926, inclusive, se registraron 6 pandemias de cólera: en 1817-1823, 1826-1837 (Europa y América), 1846-1862, 1864-1875, 1883-1896 y 1900-1926. En Rusia apareció el cólera por primera en 1823 en Astrakán y en 1829 en Orenburg.

Durante la quinta pandemia (1883-1896) murieron en Rusia 800.000 personas. Durante un siglo enfermaron de cólera 5,5 millones de personas, de las que murieron 2.322.138.

En los países de Asia y de Africa, desde 1953 hasta 1961, según los datos de la Organización Mundial de la Salud, se han registrado 668. 650 casos de cólera y desde 1961 hasta 1965, 313.423.

El agente etiológico del cólera es el Vibrio cholerae (Vibrio comma), que fue descubierto por R. Koch en 1883. Ulteriormente se demostró la existencia de más de 30 variedades de vibrión colérico y de vibriones semejantes al del cólera, habitantes de los embalses de agua dulce. En 1888 N. Gamaleya, en Odesa, aisló un vibrión (Vibrio metschnikovi) de la sangre y del contenido intestinal de polluelos, que sucumbían de una afección semejante al cólera. El vibrión colérico pertenece al género Vibrio, de la familia de las Spirillaceae, orden de las Pseudomonadales.

Morfología. Los vibriones coléricos tienen la forma de una vírgula o de un bastón encorvado, de 1 a 5 micras de longitud y 0,3-0,6 micras de grosor (ver fig. 93). Son movibles, monotricos. No forman esporas ni cápsulas. Son gramnegativos.

Bajo la influencia de factores físicos y químicos, el vibrión colérico sufre variaciones individuales. En los cultivos artificiales y en los cultivos viejos puede adoptar la forma de granos, de esférulas, de matraces, de bastoncillos, de hilos y de espirales. Cuando se le siembra en medios recientes, el vibrión colérico recobra su forma primitiva.

Cultivo. Los vibriones coléricos son aerobios. Su óptimo crecimiento se observa a 37 °C, siendo los límites extremos de temperatura a que crecen de 14 y 42 °C. Se desarrolla bien en medios alcalinos a pH 7,6-8,0. En los medios sólidos se desarrolla formando colo-

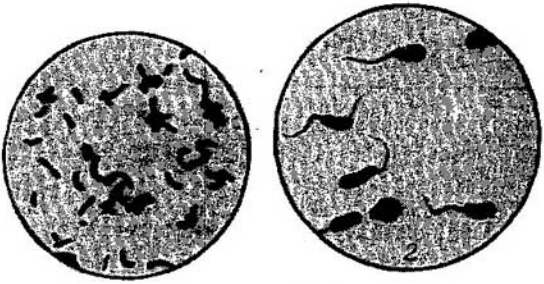


Fig. 93. Vibrión colérico:
1 — cultivo puro; 2 — vibriones con flagelos

nias en forma de discos, con bordes lisos, transparentes, convexas, de tonalidad azulada. En la gelatina, las colonias del vibrión colérico son transparentes, granujientas, apareciendo, cuando se las observa con lupa, como si estuviesen constituidas de cristales rotos; pasados dos días, alrededor de la colonia se va liquidando la gelatina, con lo que la colonia parece penetrar en el espesor del medio. En el caldo alcalino y en el agua de peptona aparece, a las seis horas de haber sido sembrado, bajo la forma de una delicada película, constituida por vibriones coléricos.

El vibrión colérico también se modifica en cuanto a sus caracteres culturales, disociando de la forma S a la forma R. Este proceso se acompaña de profundas modificaciones de la estructura antigénica.

Propiedades enzimáticas. El vibrión colérico liquida el suero coagulado y la gelatina (fig. 94), forma indol, amoníaco, ácido sulfhídrico, reduce los nitratos a nitritos, descompone la urea, fermenta, con formación de ácido, la glucosa, la levulosa, la galactosa, la maltosa, la sacarosa, la manita, el almidón y, lentamente, también la glicerina; no fermenta durante 48 horas la lactosa y coagula inconstantemente la leche. Los auténticos vibriones coléricos no producen la hemólisis de los eritrocitos de carnero y de cabra, mientras que los vibriones coleriformes pueden hemolizarlos. Existen variedades de vibriones coléricos que poseen propiedades hemolíticas.

Toxicogénesis. El vibrión colérico no forma exotoxinas, pero su endotoxina tiene intensas propiedades tóxicas. Cuando se inyecta intravenosamente a los conejos un cultivo en caldo, muerto por calentamiento a 55°C durante 30 minutos, aparece en los animales, pasada media hora, una diarrea intensa, deshidratación y enturbia-

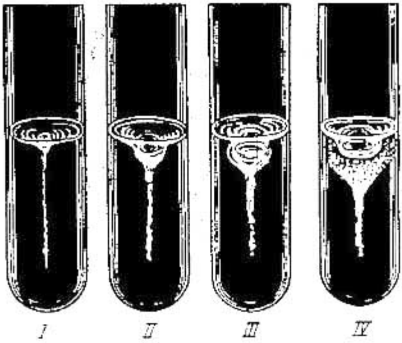


Fig. 94. Vibrión colérico:

I — IV, fases consecutivas de la licuefacción de la gelatina

miento de la córnea. Los animales sucumben a los pocos días, con manifestaciones de intoxicación general.

Los vibriones coléricos provocan hemaglutinación. Si se agregan algunas gotas de una suspensión de eritrocitos de carnero a una emulsión hecha en solución salina fisiológica de un cultivo de 18-24 horas, de vibriones coléricos recién aislados, puede observarse que, pasados algunos minutos, la sangre toma un tono violeta, al mismo tiempo que se produce la aglutinación de los eritrocitos, que caen al fondo en copos diminutos, en donde quedan depositados. La reacción se produce tanto a 37° como a 0°C.

Las hemaglutininas de los vibriones se inactivan por el calentamiento a 64 grados, durante 5 minutos. Los vibriones producen fermentos capaces de modificar los componentes de los eritrocitos. La acción de los vibriones coléricos sobre la sangre es muy compleja y varía dentro de grandes límites, sesegún las peculiaridades de la cepa. Este carácter no es constante y, por consiguiente, no tiene una importancia absoluta para la diferenciación de los vibriones coléricos de los coleriformes.

Estructura antigénica. Los vibriones coléricos poseen antígenos O termostables (somáticos) y antígenos H termolábiles (flagelares). Existen datos de que los vibriones coléricos contienen 13 antígenos O termostables. Los vibriones coléricos se diferencian de los coleriformes por la reacción de aglutinación con antisueros O aglutinantes, que se obtienen mediante la inmunización de los animales con cultivos, previamente sometidos a la ebullición. Los antígenos H de los vibriones coléricos y los de los coleriformes son idénticos, lo que puede dar lugar a errores diagnósticos, si se practica la reacción de aglutinación con cultivo corriente, vivo y móvil, que contiene antígeno H.

Clasificación. Los autores japoneses clasificaban los vibriones coléricos en tres tipos: I (Inaba), II (Hikojima) y III (Ogawa), pero esta clasificación carece de valor en la actualidad.

Las investigaciones de A. Gardner y de K. Venkatraman demostraron que todos los vibriones, por sus antígenos O, constan de 6 grupos: I, II, III, IV, V y VI. En el subgrupo 01 se incluyen todos los vibriones coléricos auténticos y parte de los vibriones El-Tor (que hemolizan los eritrocitos). Todos los vibriones acuáticos, que poseen la propiedad de producir hemólisis en los medios con sangre y parte de los vibriones El-Tor, se incluyen en los restantes grupos (ver tabla N° 24).

Tabla 24

Diferenciación de los vibriones coléricos y coleriformes

Tipo de vibrión	Fermentación durante 24 horas				Hemólisis de los eritrocitos	Reacción nitroso-indólica	Acción del fago colérico	Aglutinación con suero O colérico
	Sacarosa	Manosa	Almidón	Arabinosa				
V. colérico	A	A	A	—	—	+	+	+
V. El-Tor	A	A	A		+	+	+	
V. coleriforme	—	—	—	A	+	∓	—	—

Signos convencionales: A. fermentación de los azúcares con formación de ácidos; +, resultado positivo; —, resultado negativo; ∓, la reacción nitroso-indólica no siempre se observa.

Los caracteres más seguros para la diferenciación de los vibriones coléricos de los coleriformes deben considerarse la fagolisabilidad y la reacción de aglutinación con el antisuero O aglutinante.

Resistencia. El vibrión colérico se conserva prolongadamente a bajas temperaturas: en las deposiciones sobrevive durante un mes; en las ostras, los cangrejos, en la superficie de los peces y en el intestino de éstos, de 1 a 40 días; en el agua varios días; en los productos alimenticios de 1 a 10 días y en el intestino de las moscas, durante 4-5 días.

El vibrión colérico es poco resistente a la acción de la luz solar, de los rayos roentgen, a la desecación y a las temperaturas elevadas. A 100°C sucumbe inmediatamente, a 80°C en el término de 5 minutos. Es extraordinariamente sensible a las substancias desinfectantes, sobre todo a los ácidos. Así, por ejemplo, en la solución de ácido clorhídrico al 1:10.000, sucumbe en el término de un minuto. El vibrión colérico es muy susceptible a la acción del jugo gástrico.

Patogenicidad para los animales. En condiciones naturales los animales no enferman de cólera. La inyección intraperitoneal de cultivos de vibrión colérico a los conejos y cobayos les provoca una toxicosis general y una peritonitis mortal.

I. Mechnikov provocó la enfermedad experimental, semejante al cólera humano, en los conejos lactantes, por medio de su inoculación por vía bucal. R. Koch provocó la enfermedad en los cobayos mediante la alcalinización previa de su jugo digestivo y la administración de opio. La inyección intravenosa de vibriones a los conejos y perros les provoca una intoxicación mortal.

Patogénesis y enfermedad humana. Los vibriones coléricos se transmiten de los enfermos y portadores de gérmenes, por intermedio de la comida, del agua, de las moscas y de las manos sucias. Las bacterias penetran a través de la boca hasta el intestino delgado, donde, gracias a la existencia de un medio alcalino y a la abundancia de productos de desintegración proteínica, se dan condiciones favorables para la multiplicación de los vibriones y donde se libera endotoxina, como resultado de su destrucción en gran cantidad. A consecuencia de la necrotización del epitelio intestinal penetra la endotoxina hasta la sangre del enfermo, condicionando la perturbación de los nervios vegetativos intestinales, la deshidratación del organismo y el desarrollo de la intoxicación.

El cólera se caracteriza por la brevedad de su período de incubación (de algunas horas hasta 6 días). La enfermedad sigue su curso con manifestaciones de adinamia, vómitos y diarreas frecuentes. Las deposiciones fecales adoptan el aspecto de cocimiento de arroz y contienen gran cantidad de epitelio descamado del intestino y vibriones coléricos.

En el desarrollo de la enfermedad se diferencian tres períodos: 1) *enteritis colérica* (diarrea colérica), que se prolonga durante 1-2 días, pasados los cuales, en parte de los enfermos, se termina el proceso infeccioso y comienza la curación; 2) *gastroenteritis colérica*, que constituye la segunda fase de la enfermedad colérica: diarreas abundantes y vómitos repetidos conducen a la deshidratación del organismo del enfermo, lo que condiciona el descenso térmico, la disminución brusca de la diuresis y la reducción de las substancias minerales y proteínicas, con aparición de convulsiones; en las masas vomitadas y, sobre todo, en las deposiciones fecales, que recuerdan un cocimiento de arroz, se encuentran, con bastante frecuencia, vibriones coléricos; 3) *fase álgida del cólera*, que se manifiesta por una sintomatología grave: la piel se deshidrata y se forman pliegues, aparece cianosis, la voz se hace ronca, llegando, a veces, a la afonía completa, la temperatura desciende hasta 35,5-34°C y se desarrolla una brusca debilitación de la actividad cardíaca, a consecuencia de la concentración sanguínea, al mismo tiempo que cesa la eliminación urinaria.

En los casos graves, después del período álgido, se inicia la *fase asfíctica*, en la que se observa cianosis, disnea, uremia, azotemia y pérdida de la conciencia (coma colérico), que conduce a la postración y la muerte. Si se hace un tratamiento eficaz y se cuidan bien los enfermos, es posible que se realice un tránsito del período álgido a una *fase reactiva*, que se caracteriza por el restablecimiento de la diuresis, la disminución de la intoxicación y la curación del enfermo.

En muchos casos también pueden observarse formas de curso rápido de cólera (*cólera seco*), que, en ausencia de diarrea y de vómitos, provoque la muerte de los enfermos a consecuencia de una intensa intoxicación. Muy frecuentemente, sobre todo en los niños, el cólera presenta un curso de forma atípica y larvada, que recuerda una gastroenteritis leve.

Entre las complicaciones no específicas del cólera se encuentran la neumonía, la erisipela, los flemones, los abscesos, a veces, la sepsis y otras. Entre las complicaciones específicas, la más grave es el *tifus colérico*, que presenta una letalidad hasta del 80-90% y que se acompaña de una elevación de la temperatura hasta 38-39°C, de erupciones cutáneas, náuseas, vómitos y diarreas malolientes.

En el año 1966, cerca del 50% de todos los casos de cólera que se observaron en los países de Asia fueron producidos por vibriones El-Tor (Vibrio El-Tor), que hemoliza los eritrocitos de cabra y de carnero, pero que, por otros caracteres resulta idéntico a los auténticos vibriones coléricos.

En la autopsia de las personas muertas de cólera se observa una intensa hiperemia del peritoneo y de la serosa del intestino delgado, que están cubiertos de un exudado glutinoso. La mucosa del intestino delgado está hiperemizada, tiene color de melocotón, con su epitelio, frecuentemente, descamado. En la capa submucosa hay focos hemorrágicos y en el espesor de la pared intestinal se encuentran, en gran cantidad, vibriones, sobre todo en las glándulas de Lieberkühn y, frecuentemente, también, en la vesícula biliar.

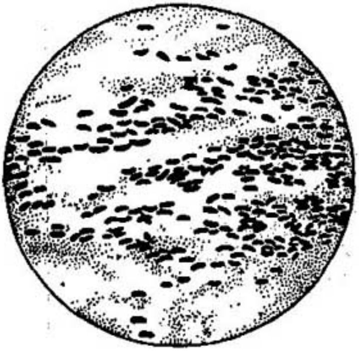
La letalidad por el cólera es bastante elevada. Esta ha descendido considerablemente con el empleo de los antibióticos.

Si en el período de tiempo entre 1919 hasta 1949 morían anualmente en todo el mundo de 350.000 a 400.000 personas, desde 1950 hasta 1960 la mortalidad no fue superior a 10.000-150.000.

Inmunidad. En las personas que han sufrido el cólera se desarrolla una firme inmunidad, pero de corta duración, que está asociada, fundamentalmente, a la presencia de anticuerpos (lisinas, aglutininas y opsoninas). Bajo la influencia de los sueros inmunes, que contienen bacteriolisinas, se produce una rápida lisis de los vibriones coléricos.

I. Mechnikov concedía cierta importancia en la inmunidad anticolérica a la fagocitosis. En el mecanismo natural fisiológico de defensa desempeña un importante papel la función normal del estómago, cuyo contenido tiene propiedades bactericidas en relación con el vibrión colérico.

Fig. 95. Vibrión colérico (frotis de las heces)



Diagnóstico de laboratorio. En el laboratorio se establece un severo régimen: la investigación se realiza cumpliendo las reglas generales del trabajo con infecciones particularmente peligrosas.

Para la investigación se toman deposiciones fecales, vómitos, órganos de cadáveres, agua, objetos contaminados con las heces de los enfermos y, en algunos casos, productos alimenticios. La toma y transporte de los materiales se lleva a cabo siguiendo determinadas reglas. El análisis se efectúa por etapas.

1. Investigación microscópica de frotis de las heces, coloreadas con solución acuosa de fucsina. Los vibriones coléricos se disponen en los frotis en forma de bancos de pescado (fig. 95).

2. Se hace siembra de las heces del enfermo en agua de peptona al 1% y en agar alcalino. Pasadas 6 horas de su cultivo a 37°C, en el agua de peptona se observa el desarrollo de los vibriones en forma de una delicada película, que se adhiere al vidrio. Los frotis practicados con esta película se colorean por el método de Gram. El cultivo, que está desarrollándose, se estudia desde el punto de vista de su movilidad; se hace la reacción de aglutinación en portaobjetos, con antisuero específico O aglutinante, a la dilución del 1:100 y, después, se hacen resiembras del cultivo con agua de peptona en agar alcalinizado, para obtener cultivos puros. Si en el agua de peptona de la primera generación no se encuentran vibriones coléricos, se toma una gota de la superficie del cultivo y se resiembra en otro tubo con agua de peptona. Con tales resiembras se logra, en muchos casos, aumentar la masa microbiana de los vibriones.

El cultivo de los vibriones que se haya obtenido en medios sólidos (agar alcalino, medio de Dieudonné) se estudia desde el punto de vista de su movilidad, de sus propiedades aglutinables y se resiembra en agar inclinado, para acumular cultivo puro.

3. Para la identificación definitiva se hace una reacción de aglutinación amplia, en muchos tubos de ensayo, con antisuero O específico, se determinan las propiedades enzimáticas (fermentación de la manosa, la sacarosa y el almidón), así como la fagolisabilidad (ver tabla N° 24).

En los focos de cólera, en los que ya se ha establecido el diagnóstico, se emplean métodos acelerados y auxiliares, particularmente el método acelerado de investigación en masa de los portadores, así como el método acelerado de diagnóstico de laboratorio, basado en el incremento de título del fago.

Tratamiento. Al enfermo de cólera se le prescriben preparados del grupo de las sulfamidas (sulfadiazina, sulfatiazol, sulfasuxidina, ftalilsulfacetamida, sulgina y otros); antibióticos (cloromicetina, clortetraciclina, oxitetraciclina, estreptomicina y otros), bacteriófago anticolérico, activo respecto al tipo o la cepa en cuestión. También tiene una gran importancia el tratamiento patogenético (la lucha contra la deshidratación, la hipoproteinemia, las perturbaciones del recambio nutritivo, las consecuencias de la toxicosis, en particular de la acidosis) mediante la inyección de soluciones fisiológicas y salinas, infusión de plasma o de suero desecado, glucosa, el empleo de baños calientes y la prescripción de preparados tonificantes del sistema cardiovascular.

Profilaxis. En el foco de cólera se llevan a cabo las siguientes medidas:

1. Búsqueda de los primeros casos de cólera, registro minucioso de los enfermos e inmediata información a los órganos superiores de la sanidad.
2. Aislamiento y hospitalización, de acuerdo con reglas especiales, de los enfermos y portadores de gérmenes y la observación de las personas que han tenido contacto con ellos, imponiéndoles obligatoriamente la fagoterapia.
3. Desinfección corriente y definitiva en los departamentos especiales para los enfermos y en el foco.
4. Protección de las fuentes de abastecimiento de agua, intensificación de la vigilancia sanitaria de los establecimientos dedicados a la alimentación y lucha contra las moscas.
5. Cumplimiento severo de las reglas de higiene individual, ebullición o cloriuación cuidadosa del agua, esterilización de las vasijas y lavado de las manos.
6. Profilaxis especial: inmunización con monovacuna anticolérica o con polivacuna; fagoterapia de los enfermos y de las personas que han tenido contacto con ellos, así como del personal médico que presta servicio en el departamento de enfermos infecciosos y que toma parte en las medidas antiepidémicas.

Gracias al empleo de las medidas profilácticas activas, el cólera quedó liquidado el año 1926 en la URSS.

Espirilos patógenos

El único representante patógeno de los espirilos es el agente etiológico del sodoku: el Spirillum minus (W. Carter, 1888), que pertenece a la familia de las Spirillaceae, género Spirillum (fig. 96, a). Algunos autores incluyen a los espirilos en el orden de las espiroquetas.

Morfología. Los espirilos del sodoku son microorganismos pequeños, gruesos (de 2 a 3 micras de longitud y de 0,3 a 0,5 micras de grosor), rígidos y movibles, que poseen un haz de flagelos en cada extremo (fig. 96,*b*). Son gramnegativos y por el método de Romanovski-Giemsa se colorean en tono violeta-rosado.

Cultivo. El cultivo de los espirilos patógenos no se ha logrado hasta la actualidad. Unicamente se desarrollan débilmente en la sangre hemolizada de conejo.

Las propiedades enzimáticas, la toxicogénesis, la estructura antigénica y la clasificación de los espirilos, agentes de sodoku, no están estudiadas. Estos espirilos no forman toxinas solubles. Se supone que todas las alteraciones patológicas las provoca una endotoxina.

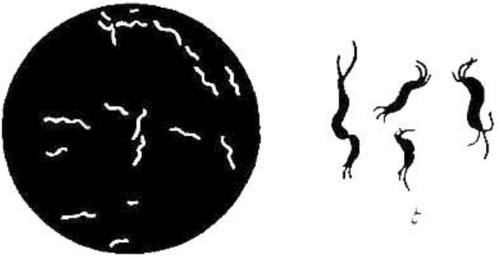


Fig. 96. Espirilos en fondo oscuro (a) y con flagelos en sus extremos (b)

Resistencia. El agente del sodoku, como consecuencia de su acentuado parasitismo en el organismo de los animales homeotermos, es poco resistente, pudiéndose conservar, únicamente, con grandes esfuerzos, durante algunos días, en el coágulo de sangre humana a 37°.

Patogenicidad para los animales. El agente etiológico del sodoku es patógeno para los ratones blancos, las ratas y los cobayos, pudiendo encontrarse en el organismo de los ratones, gatos y perros enfermos.

Potogénesis y enfermedad humana. El agente etiológico del sodoku se localiza en el lugar de la mordedura, provocando un foco inflamatorio en el lugar de su penetración; afecta los gánglios linfáticos y puede penetrar, por vía hematógena, hasta los órganos internos (riñones, glándulas suprarrenales, hígado, ovarios, meninges).

La enfermedad se caracteriza por un comienzo brusco, elevación térmica (39-41 °C), dolor en el lugar de la mordedura, con formación, en ocasiones, de infiltrados y ulceraciones. El período febril se prolonga durante 3-5 días, siguiendo, después, un período apirético, para, pasados otros 2-3 días, volverse a elevar la temperatura. El número de tales ataques febriles llega a 4-10; después del segundo o tercer ataque febril aparece una erupción polimorfa, se desarrollan miositis, artritis y procesos inflamatorios de las mucosas de la cavidad bucal y de los ojos.

Inmunidad. La inmunidad se ha estudiado poco. En los sueros de los enfermos y de los convalecientes se han encontrado lisinas y anticuerpos fijadores del complemento.

Diagnóstico de laboratorio. Se lleva a cabo de la siguiente manera: a) investigación microscópica de las secreciones del foco inflamatorio (lugar de la mordedura) sobre fondo oscuro; b) inoculación experimental de los animales (cobayos, ratones blancos) con el contenido de los ganglios linfáticos afectados. En los animales que enferman después de la inoculación, se encuentran espirilos en la sangre y en el exudado de la cavidad peritoneal.

Tratamiento. Se prescriben penicilina y preparados de arsénico (novarsenol). Se han obtenido buenos resultados con el empleo de la estreptomicina, la clortetraciclina y la oxitetraciclina.

Profilaxis. Esta se lleva a cabo tomando medidas de carácter general: la desratización y el cumplimiento de las reglas de higiene individual.

Bacterias capsulares

En la familia de las Enterobacteriaceae, género Klebsiella, se incluyen bacterias que poseen la propiedad de formar cápsulas, tanto en el organismo de la persona, como en los medios de cultivo.

Morfología. Las bacterias capsulares representan bastoncitos cortos, gruesos, de una longitud de 2 a 5 micras y un grosor de 0,3 a 1,25 micras, con sus terminaciones redondeadas, inmóviles, que no forman esporas y que, muy frecuentemente, se disponen en parejas, más raras veces, aisladamente y, por lo general, rodeadas de una cápsula. Todas ellas se colorean fácilmente por los colorantes de anilina. Son gramnegativas.

Cultivo. Las bacterias capsulares son aerobias facultativas, crecen bien en los medios nutritivos sencillos, a un pH de 7,2, a la temperatura de 35-37°C, con límites extremos de 12-41°C. Poseen la propiedad de sintetizar todos los aminoácidos que necesitan. En el agar producen colonias mucilaginosas, turbias, y en el caldo un enturbiamiento intenso. Una peculiaridad de las bacterias capsulares es su disposición característica en las colonias jóvenes, de 2 a 4 horas de crecimiento (fig. 97). Se examinan estas colonias jóvenes con un sistema óptico en seco (objetivo 7), en trozos de agar, recortados de una cápsula de Petri. El método de examen microscópico de las colonias en agar se emplea para la diferenciación de las bacterias capsulares.

Cuando se siembran repetidas veces en caldo con 50% de bilis, estas bacterias pueden perder su cápsula, recobrando de nuevo la propiedad de formarlas cuando se las pasa por ratones blancos. Bajo la influencia de bajas temperaturas, de resiembras frecuentes, del fago, de substancias químicas, de la bilis y de los antisueros, estas bacterias disocian, formando colonias S y R.

Propiedades enzimáticas. Las bacterias capsulares no liquidan la gelatina ni producen indol o ácido sulfhídrico, reducen los nitratos a nitritos, descomponen la urea y no siempre fermentan la leche. Descomponen los hidratos de carbono con formación de ácidos y gas o únicamente de ácidos. Con relativa constancia fermentan la glucosa y la manita.

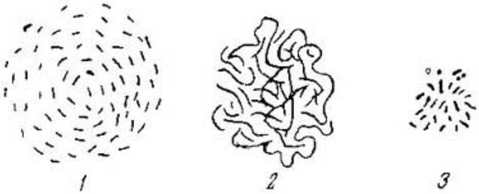


Fig. 97. Colonias jóvenes de bacterias que forman cápsulas:
1 — agente del rinoscleroma; 2 — bacterias de la neumonía; 3 — bacterias que no fermentan

Toxicogénesis. Las bacterias capsulares no forman toxinas solubles; su toxicidad está asociada a la acción de una endotoxina.

Estructura antigénica. En las bacterias capsulares se encuentran 3 diferentes antígenos: uno capsular (antígeno K), otro somático liso (antígeno O) y otro somático, rugoso (antígeno R). Los antígenos K y O son hidratos de carbono; el antígeno R es una proteína. El antígeno O se subdivide en 3 grupos: O del grupo 1,0 del grupo 2 y 0 del grupo 3, con la particularidad de que el antígeno 0 del grupo 1 es común al antígeno de la E. coli.

El antígeno K consta de 14 antígenos (1, 2, 3, 4, etc.). Se le obtiene de cultivos de 4-6 horas, en caldo, muertos con solución de formalina al 0,5%, alcohol o acetona. La diferenciación se lleva a cabo por la presencia de los antígenos O y K. Para demostrar la presencia de anticuerpos se ejecuta la reacción de aglutinación con cepas carentes de cápsulas, que contienen antígeno 0 y la reacción de fijación del complemento con el antígeno capsular.

La clasificación de las bacterias capsulares se expone en la tabela N° 25.

Resistencia. A la temperatura ambiente, las bacterias capsulares se conservan durante semanas y meses. Bajo la acción del calentamiento hasta 65°C sucumben en el término de una hora. También son sensibles a la acción de las soluciones de cloramina, de fenol, de citral y de otras substancias desinfectantes.

Patogenicidad para los animales. Entre los animales de laboratorio, los más sensibles son los ratones blancos, que, después de ser inoculados sucumben en el término de 24-48 horas, con manifestaciones de septicemia. En la autopsia se encuentra una intensa inflamación y aumento de tamaño del bazo y del hígado. En los frotis de órganos y de la sangre se encuentran abundantes bacterias encapsuladas. La patogenicidad de las bacterias encapsuladas está relacionada con la existencia de la cápsula: las bacterias que pierden

Tabla 25

Diferenciación de las bacterias capsulares

Denominación de la bacteria	Estructura de la colonia al microscopio con agar	Crecimiento en bilis o en caldo con 50% de bilis	Fermentación de los azúcares				
			lactosa	glucosa	sacarosa	manita	maltosa
Klebsiella pneumoniae (C. Friedländer, 1888)	formando lazos	+	AG	AG	AG	AG	AG
Klebsiella ozaenae (R. Abel, 1893)	dispersas concéntricas	+	A	A	A	A	A
Klebsiella rhinoscleromatis (S. Frish, N. Volkovich. 1882)	concéntricas	—	—	—	A	A	A
Aerobacter aerogenes (M. Beijerinck, 1900)	en forma de terrazas	+	AG	AG	AG±	AG	AG

Signos convencionales: A, ácido; AG, ácido y gas; +, crecimiento en bilis; —, no fermenta ni crece.

la capacidad de formar cápsula se hacen apatógenas y son fagocitadas rápidamente al inyectarlas en el organismo del animal.

Patogénesis y enfermedad humana. Tres especies de bacterias encapsuladas son, sobre todo, importantes en la patología humana: el agente etiológico de la neumonía, el de la ozena y el del rinoscleroma.

BACTERIAS DE LA NEUMONIA

La bacteria Klebsiella pneumoniae posee las características morfológicas dadas en la pág. 429, crece bien en los medios sólidos de cultivo, dando lugar a la formación de colonias mucilaginosas, turbias; en las colonias jóvenes, en agar, las bacterias están dispuestas formando lazos (fig. 98). Serológicamente no son homogéneas. Cuando se inoculan, con ellas, cobayos y ratones blancos se produce una septicemia. El agente etiológico se encuentra en la sangre y en los tejidos. Los más virulentos son los tipos A y B.

Las bacterias de le neumonía provocan la inflamación de los pulmones. La neumonía (bronconeumonía) sigue un curso durante el cual se afectan uno o varios lóbulos pulmonares, originándose, a veces, focos confluyentes y abscesos pulmonares. La letalidad es bastante elevada. En algunos casos, las bacterias de la neumonía pro-

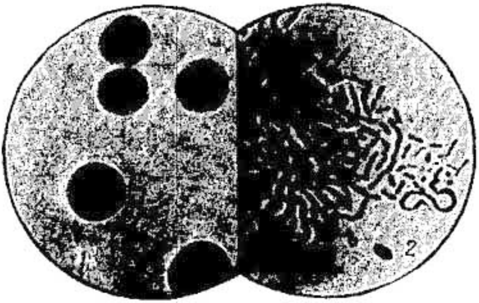


Fig. 98. Colonias (1) y disposición enlazada de un cultivo de 3 horas de bacterias de la neumonía (2)

vocan meningitis, apendicitis, piemia, mastoiditis y cistitis, encontrándolas en calidad de agentes de procesos inflamatorios en casos de infecciones mixtas.

BACTERIAS DE LA OZENA

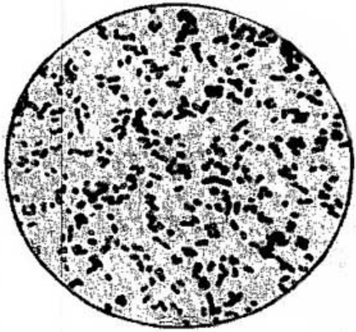
La Klebsiella ozaenae tiene las características que se expusieron en la pág. 429 (fig. 99). En las colonias jóvenes, las bacterias se distribuyen concéntricamente dispersas. Se admite que las bacterias de la ozena son los agentes productores de la coriza fétida. Estas bacterias afectan la mucosa de las fosas nasales, la garganta, la tráquea, la laringe y provocan una atrofia de las mucosas de la nariz, de los senos anexos y de los cornetes nasales, con eliminación de una secreción viscosa, que se seca, formando costras sólidas, que dificultan la respiración y expelen un olor nauseabundo.

La ozena es una enfermedad poco contagiosa, que se transmite por vía aérea, en gotitas. Es posible que su génesis esté relacionada con otras causas (perturbaciones tróficas, funciones endocrinas y otras). La enfermedad está extendida en España, la India, la China, el Japón y, esporádicamente, se la encuentra también en la URSS.

BACTERIAS DEL RINOSCLEROMA

La Klebsiella rhinoscleromatis tiene las características que han sido expuestas en la pág. 429. Esta se suele diferenciar por su crecimiento en el agar y por otros signos. En los cultivos jóvenes, las bacterias se distribuyen de manera concéntrica (fig. 100).

Fig. 99. Bacterias de la ozena



Las bacterias del rinoscleroma se pueden encontrar en nódulos de los tejidos (granulomas infecciosos) bajo la forma de bacterias pequeñas, encapsuladas, localizadas intra y extracelularmente.

Las bacterias del rinoscleroma producen un proceso granulomatoso crónico en la piel, la mucosa de las fosas nasales, de la nasofaringe, de la laringe, de la tráquea y los bronquios, con formación de nódulos. Se trata de una enfermedad crónica, poco contagiosa, extendida por Austria y Polonia y que se encuentra también en Bielorrusia, Ucrania, Siberia y el Asia Central. Se trata con dificultad, exigiendo el empleo de métodos complejos de tratamiento durante largo tiempo.

Inmunidad. En las enfermedades provocadas por las bacterias capsulares, la inmunidad tiene poca intensidad. En la ozena y el rinoscleroma, en la sangre de los enfermos se encuentran aglutininas y anticuerpos fijadores del complemento, cuyo papel defensivo es de poca importancia. Verosímilmente, el carácter crónico de estas enfermedades se explica por la ausencia de una inmunidad infecciosa.

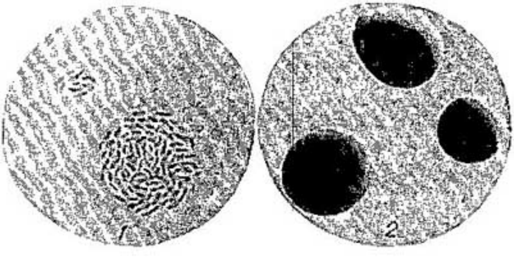


Fig. 100. Bacterias del rinoscleroma:

1 — examen microscópico de una colonia de 3 horas en agar; 2 — colonias después de 18 horas de cultivo

El diagnóstico de laboratorio se practica de la siguiente manera: 1) investigación microscópica de frotis de los esputos (en la neumonía), de las mucosidades nasales (en la ozena) y de trozos de tejidos (en el rinoscleroma). Al hacerse la investigación histopatológica de los infiltrados de los enfermos de rinoscleroma se encuentran, en gran cantidad, unas células gigantes, peculiares, las llamadas células de Mikulicz, en una substancia parecida a la gelatina, que contienen las bacterias encapsuladas. El material se recoge con un asa de platino o un tapón de algodón de la superficie de la mucosa previamente escarificada.

2) Se obtiene un cultivo puro y se identifica de acuerdo con sus caracteres culturales, bioquímicos, de fagolisabilidad y serológicos.

3) Se ejecuta la reacción de fijación del complemento con el suero del enfermo y antígeno de las cápsulas bacterianas. Esta es la reacción que con más frecuencia da resultados positivos. A las diluciones de 1:5 a 1:400 del suero de los enfermos, también se lleva a cabo la reacción de aglutinación con cepas que carezcan de cápsulas.

4) Con carácter de método auxiliar se realiza la prueba alérgica en la piel. Es menos específica que la reacción de fijación del complemento y que la reacción de aglutinación.

Tratamiento. Se prescribe estreptomicina, levomicetina, colimicina, tetraciclina y preparados de antimonio (solusurmina). Se emplea también la vacunoterapia, con vacuna preparada con bacterias de cepas capsuladas, muertas por calentamiento.

Profilaxis. La profilaxis se garantiza mediante el diagnóstico de las formas incipientes de rinoscleroma y de ozena, con métodos activos de tratamiento, empleando antibióticos y evitando las posibilidades del contagio de las personas sanas por parte de las que están enfermas.

Agentes etiológicos de la influenza, del chancro blando y de la tos ferina

En la familia de las Brucellaceae se incluyen los agentes etiológicos de la influenza, del chancro blando y de la tos ferina. Todos ellos necesitan, para su desarrollo, la presencia de sangre (hemoglobina) y de otros factores de crecimiento, sin los cuales no pueden vivir y multiplicarse.

AGENTE ETIOLOGICO DE LA INFLUENZA

En 1889 M. Afanasiev y en 1892 R. Pfeiffer y S. Kitasato encontraron en los esputos de los enfermos, durante una pandemia de gripe, unas bacterias muy diminutas, gramnegativas, que durante más de 40 años fueron consideradas erróneamente como los agentes etiológicos de la gripe. Ulteriormente se demostró que este microorganismo es un acompañante de las enfermedades de tipo gripal y el agente productor de catarros agudos e infecciones secundarias.

Morfología. Las bacterias de la influenza (Haemophilus influenzae) son muy diminutas: de 0,5 a 2 micras de longitud y de 0,2 a 0,3 micras de grosor, teniendo la forma de bastones rectos, con terminaciones redondeadas; son inmóviles y no forman esporas. Las formas virulentas, lisas, forman cápsulas y son gramnegativas. Se colorean relativamente bien con las soluciones débiles de fucsina y más intensamente por los polos.

Las bacterias de la influenza presentan polimorfismo, formando, a veces, formas filiformes, con abultamientos esféricos y fusiformes.

Cultivo. La bacteria de la influenza es aerobia y aerobia facultativa. No crece en los medios usuales de cultivo, desarrollándose bien en el agar-sangre a pH de 7,3-7,5 a 37 °C. Los límites extremos de temperatura en que crece son de 25 y 43 °C. Pasadas 24 horas, aparecen en el medio colonias pequeñas, transparentes, semejantes a gotitas de rocío (fig. 101). En el caldo-sangre las bacterias se mul-

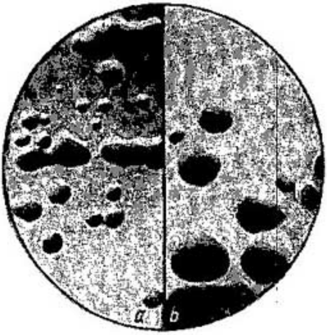


Fig. 101. Colonias de bacterias de la tos ferina (a) y de la influenza (b)

tiplican con formación de grumos blancos o de un ligero enturbiamiento.

Las bacterias de la influenza pueden cultivarse en los medios usuales de cultivo, junto a los estafilococos, la E. coli, el Bacterium prodigiosum o el vibrión de Mechnikov, que producen y segregan vitaminas (factores de crecimiento) en el medio de cultivo, por lo que reciben la denominación de bacterias nodrizas.

En el agar con sangre hervido ("agar achocolatado") crecen formando colonias grandes, aplastadas, transparentes. Por la forma de sus colonias, estas bacterias se dividen en dos tipos: lisas (típicas) y arrugadas (atípicas). En los medios artificiales, el agente etiológico de la influenza se desarrolla en presencia de dos factores: el llamado factor X, termostable, que no se destruye por el calor a 120°C y el factor V, termolábil, que se encuentra en la sangre, en la patata fresca, en los tejidos animales y vegetales y en muchas bacterias.

En los cultivos se observa, frecuentemente, la aparición de formas atípicas. Se distinguen las cepas M y N. Las cepas M son más virulentas, encontrándolas, con frecuencia, en los enfermos de meningitis. Las cepas N son menos virulentas y se las encuentra, frecuentemente, en las mucosidades nasales.

Propiedades enzimáticas. Las bacterias de la influenza reducen los nitratos a nitritos. Las cepas típicas forman indol y fermentan débilmente la glucosa, con formación de ácido.

Toxicogénesis. Las bacterias de la influenza no producen exotoxina. Su acción patógena se debe a la endotoxina que se forma como resultado de la desintegración de las bacterias.

Estructura antigénica y clasificación. Las bacterias de la influenza no son homogéneas, desde el punto de vista serológico. Las formas lisas se caracterizan por su especificidad de tipo, condicionada por la presencia de polisacáridos. De acuerdo con su estructura antigénica se distinguen seis serotipos (a, b, c, d, e, f), que se determinan por medio de la reacción de precipitación de los sueros inmunes con la substancia capsular. Las cepas atípicas, rugosas, son heterogéneas. Su estructura antigénica está insuficientemente estudiada.

Resistencia. La resistencia de las bacterias de la influenza no es muy elevada. Fuera del organismo se conservan poco tiempo, siendo sensibles a los factores físicos y químicos, muriendo rápidamente a la temperatura de 59°C, bajo la acción de los rayos solares, de la desecación y de las substancias desinfectantes.

Patogenicidad para los animales. En los animales de laboratorio (ratones blancos), inoculados con cultivos de las bacterias de la influenza, se desarrolla un estado de intoxicación. Por lo general, las bacterias no penetran hasta la sangre.

Patogénesis y enfermedad humana. El agente etiológico de la influenza, junto con otros microorganismos (neumococos, estafilococos, estreptococos, adenovirus y otros) provoca catarros agudos de las vías respiratorias superiores, que aparecen a consecuencia de enfriamientos, debido a lo cual estas enfermedades se denominan resfriados estacionales. Al comenzar el período de frío, cada año, aumentan los casos de enfermedad.

La debilitación de las propiedades inmunobiológicas defensivas del organismo, como resultado del intenso enfriamiento y bajo la influencia del virus de la gripe, se provoca la activación de una serie de microorganismos, habitantes permanentes de la nasofaringe y del istmo de las fauces.

En el organismo humano, el agente etiológico de la influenza se localiza en las membranas mucosas de las vías respiratorias y de los bronquios. Se encuentran las bacterias intra y extracelularmente y, a veces, en la sangre. Las bacterias de la influenza se eliminan, con bastante frecuencia, en los casos de catarros agudos, condicionando, a veces, la aparición de procesos inflamatorios agudos (laringitis, anginas, bronquitis, neumonías, otitis, meningitis, etc.), así como diferentes complicaciones después de las enfermedades infecciosas, sobre todo en los niños.

Inmunidad. En la influenza no está bastante estudiada la inmunidad. Se considera que después de todos los catarros agudos no queda inmunidad. Esto se explica por la etiología polimicrobiana, que caracteriza esta efermedad. Los habitantes habituales de las vías respiratorias superiores y de las fosas nasales, al debilitarse el organismo, se hacen capaces de provocar diferentes afecciones, que se comprenden bajo la denominación común de catarros.

La inmunidad a los catarros agudos de las vías respiratorias depende de los mecanismos defensivos fisiológicos generales, de la capacidad del organismo para soportar, con relativa facilidad, las diferentes oscilaciones de la temperatura, de la humedad y otras variaciones del medio externo.

Diagnóstico de laboratorio. En calidad de material para someter a la investigación se utilizan los esputos y las secreciones nasales. Las secreciones de la mucosa de las amígdalas y de la nasofaringe se toman con ayuda de un tapón de algodón, con el que se lleva a cabo:

1) La preparación de frotis de los esputos, que se tiñen con fucsina, durante 5-10 minutos.

2) La siembra de grumos purulentos del esputo, lavados previamente con solución salina al 0,85%, en agar-sangre, en agar "acholatado" o en medio de Levinthal. La siembra puede hacerse por el método de las placas "de tos" (poniendo ante la boca del enfermo una cápsula de Petri abierta, con el medio de cultivo a la distancia de 5-8 cm, durante el momento en que tiene el golpe de tos). Las siembras se cultivan a 37°C. Para inhibir el desarrollo de la microflora cocácea se agregan 15—25 unidades de penicilina a cada cápsula de Petri. El cultivo que se obtenga hay que diferenciarlo de las bacterias de la tos ferina por sus propiedades bioquímicas y antigénicas. En las membranas mucosas de las vías respiratorias del hombre y de los gatos habita el Haemophilus parainfluenzae, que, generalmente, no es patógeno.

Durante el verano, sobre todo en los países de clima cálido, se observan conjuntivitis, provocadas por el Haemophilus aegyptius.

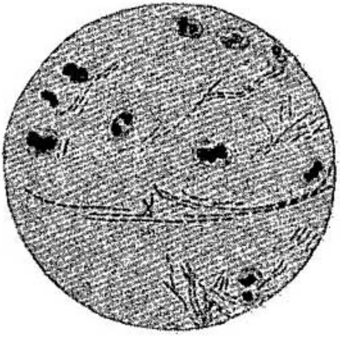
Tratamiento. Se prescribe estreptomicina, en combinación con sulfamidas, cloromicetina, clortetraciclina, oxitetraciclina, polimixina, neomicina, sulfamidas y gargarismos con soluciones antisépticas.

La profilaxis consiste en evitar los enfriamientos y procurar fortalecer el organismo, mediante el entrenamiento físico sistemático. Para la profilaxis de los catarros tiene una gran importancia la cultura física y el deporte, una alimentación adecuada, rica, sobre todo, en vitaminas, además del cumplimiento de las condiciones sanitario-higiénicas en el trabajo y la vida privada.

AGENTE ETIOLÓGICO DEL CHANCRO BLANDO

La bacteria, agente etiológico del chancro blando (Haemophilus ducreyi), fue descubierta en 1885 por P. Ferrari. Su papel etiológico fue demostrado, experimentalmente, en 1887 por O. Peterson; ésta fue descrita detenidamente por A. Ducrey en 1889 y estudiada por P. Unna en 1892.

Fig. 102. Agente etiológico del chancro blando (frotis del exudado de una úlcera)



Morfología. La bacteria del chancro blando tiene una forma ovalada y una longitud de 1,5 a 2 micras, con un grosor de 0,5 micras. En los frotis de material tomado de las úlceras se dispone en grupos o en cadenas largas (fig. 102), no forma esporas, ni cápsulas, ni flagelos, es gramnegativa y se colorea por los polos.

Cultivo. El agente etiológico del chancro blando es aerobio y aerobio facultativo; no crece en los medios usuales, se cultiva en agar-sangre a 37 °C (35-38 °C) con un pH de 7,2-7,8, en el caldo de Martin con 20% de sangre desfibrinada y en un medio constituido por 1 parte de agar glicerinado y 4 partes de medio líquido de huevo. En el agar-sangre forma colonias aisladas, esféricas, de pequeñas dimensiones, de un diámetro de 1 a 2 mm. Es hemolítico.

Propiedades enzimáticas. El agente productor del chancro blando no posee propiedades proteolíticas, fermentando la glucosa, la lactosa, la sacarosa y la manita, con formación de ácidos.

Toxicogénesis. No produce toxina soluble. Las alteraciones patológicas están condicionadas por la acción de una endotoxina.

La estructura antigénica y su clasificación no están aún suficientemente estudiadas. Al agente etiológico del chancro blando hay que diferenciarlo de las bacterias hemofílicas, que pueden encontrarse en las lesiones ulcerosas. La bacteria de Miyahara no forma cadenas; la bacteria de Frey es más delicada, monomorfa y no se dispone en filas paralelas.

Resistencia. La bacteria del chancro blando es sensible a la acción de diferentes factores del medio externo, sucumbiendo a los 15 minutos de estar sometida a la temperatura de 55 °C, así como bajo la influencia de soluciones desinfectantes débiles.

Patogenicidad para los animales. Los únicos animales que han resultado susceptibles al agente etiológico del chancro blando, han sido los monos, en los que se desarrolla una forma leve de enfermedad. Ni los cobayos ni los conejos son susceptibles a la infección.

Patogénesis y enfermedad humana. El chancro blando es una típica enfermedad venérea, que se transmite por vía genital. La fuente de la enfermedad está constituida por la persona enferma de forma aguda o crónica.

El microorganismo se multiplica en la piel o en la mucosa de los órganos genitales, provocando una inflamación en el lugar por donde penetra, que luego se ulcera, apareciendo la eliminación de pus. La ulceración es de bordes cortados, tiene una consistencia blanda y es dolorosa. La penetración de la bacteria en las zonas tisulares vecinas provoca la formación de múltiples úlceras dolorosas, la lesión de los vasos linfáticos y el desarrollo de linfangitis y linfadenitis. En ausencia de ulceraciones, el agente etiológico del chancro puede encontrarse en la mucosa de la vagina, del cuello uterino y de la uretra.

Inmunidad. La enfermedad no deja, tras de sí, una inmunidad, a pesar de que provoca en el organismo la formación de anticuerpos fijadores del complemento y se acompaña del desarrollo de alergia.

Diagnóstico de laboratorio. Consiste en lo siguiente:

1) Examen microscópico del exudado de las capas profundas de las úlceras, coloreando los frotis con azul de metileno y por el método de Gram. Al examen microscópico se perciben cadenas largas de bacterias gramnegativas.

2) Siembra en agar-sangre; obtención de cultivo puro y su identificación, con ayuda de la reacción de aglutinación con suero específico de enfermos.

3) Práctica de la reacción alérgica (prueba intracutánea), con antígeno de bacterias del chancro blando; en el lugar en que se ha inyectado el antígeno, aparecen, a las 24-48 horas, pápulas con zonas inflamatorias.

Tratamiento. Se prescriben sulfamidas y antibióticos (penicilina, estreptomicina, clortetraciclina, oxitetraciclina y cloromicetina).

Profilaxis. La profilaxis se resuelve mediante cambios sociales, que en la URSS y en los países de democracia popular han liquidado la miseria, la falta de trabajo, la prostitución y han permitido elevar el nivel de la cultura general e higiénico de la población, fortaleciendo la familia y mejorando el bienestar. En la URSS fue liquidada esta enfermedad en el año 1951.

AGENTE ETIOLOGICO DE LA TOS FERINA

La bacteria causante de la tos ferina (Bordetella pertussis) fue encontrada y obtenida en cultivo puro en los enfermos de tos ferina por G. Bordet y O. Gengou, en 1906.

Morfología. El agente etiológico de la tos ferina es un bastoncito pequeño, ovalado, inmóvil, de un grosor de 0,2 a 0,3 micras y una longitud de 1 micra, que no forma esporas ni cápsulas. La bacteria se colorea débilmente con los colorantes usuales de anilina, con la particularidad de que sus terminaciones se colorean más intensamente. Es gramnegativa, pero menos polimorfa que las bacterias de la influenza.

Cultivo. Las bacterias de la tos ferina no crecen en los medios usuales de cultivo pero se desarrollan bien a la temperatura de 35-37°C (con límites de crecimiento entre 20 y 38°C) en condiciones aeróbicas, en la patata glicerinada o en agar-sangre, con un pH de 6,8 a 7,4, en los que crece formando pequeñas colonias convexas y brillantes (fig. 103), que recuerdan a gotas de mercurio. Las colonias de bacterias de la tos ferina pueden ser granujientas o lisas. En el caldo-sangre, estas bacterias forman un enturbiamiento y un precipitado poco abundante. En la actualidad, se concede un gran valor al medio de agar en caseína-carbón, en el que la bacteria de la tos ferina crece bien sin adición de sangre.

Las bacterias de la tos ferina, cultivadas en medios desprovistos de sangre, se disocian en cuatro fases diferentes: las dos primeras fases representan cultivos virulentos, mientras que las dos restantes, la tercera y la cuarta, son cultivos avirulentos.

Las colonias de la primera y de la segunda fase (formas S) son pequeñas (1-2 mm), con bordes lisos, convexas. Al examinar microscópicamente los frotis, se ven bacterias diminutas, ovoides, con terminaciones redondeadas, que pueden aglutinarse hasta el título de los antisueros homólogos. Las colonias de la tercera y cuarta fases (formas R) son de mayor tamaño (3-4 mm), aplastadas, bri-

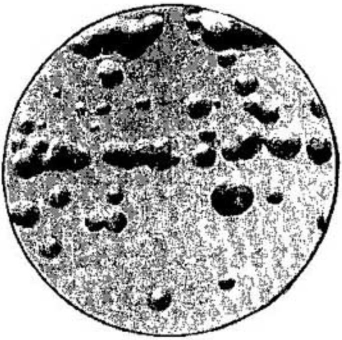


Fig. 103. Colonias del agente etiológico de la tos ferina

llantes y no se aglutinan por los antisueros correspondientes a la primera y segunda fases, pero se aglutinan con los antisueros homólogos hasta el título correspondiente.

Propiedades enzimáticas. Estas bacterias no fermentan las proteínas, los hidratos de carbono, ni la urea, pero forman catalasa

Toxicogénesis. Las bacterias de la tos ferina forman una toxina termostable; algunas cepas de las colonias lisas producen también toxina termolábil.

El agente etiológico de la tos ferina posee la propiedad de coagular el plasma sanguíneo del conejo, del carnero, de las terneras y del hombre.

Estructura antigénica. Las bacterias de la tos ferina contienen antígeno somático O y antígenos superficiales, capsulares (a,e,f, h). Las bacterias de las colonias lisas se diferencian, esencialmente, por sus propiedades antigénicas, de las bacterias procedentes de colonias rugosas. Las cepas de colonias lisas de la primera fase son las que poseen las propiedades inmunogénicas más acusadas. Las bacterias procedentes de las colonias lisas contienen un antígeno termolábil, relativamente estable, y otro antígeno capsular, termostable. Las segunda y tercera fases son transitorias y la cuarta fase de disociación corresponde a la forma rugosa, que ha perdido sus propiedades virulentas.

Clasificación. Aparte de las bacterias típicas de la tos ferina, existen variedades (Bordetella parapertussis y otras), que también provocan la tos ferina en los niños (ver tabla N° 26).

Resistencia. El agente etiológico de la tos ferina es muy sensible a los factores del medio externo, sucumbiendo bajo la acción directa de los rayos solares en el término de 1 hora y en el curso de 10 a 15 minutos a la temperatura de 56°C. La solución de fenol o de lisol al 3% lo mata con relativa rapidez.

Patogenicidad para los animales. En condiciones naturales, los animales son inmunes al agente etiológico de la tos ferina. Experimentalmente, se ha logrado provocar la tos ferina a los monos y los perros de corta edad, habiéndose podido, después, obtener cultivos con material tomado de los bronquios de estos animales: la enfermedad, así provocada en los citados animales, sigue un curso febril con manifestaciones catarrales. En otros animales de laboratorio (conejos, cobayos, ratones blancos), la inoculación de cultivos de bacterias de la tos ferina provoca el desarrollo de fenómenos de intoxicación, con focos hemorrágicos en los órganos internos.

Patogénesis y enfermedad humana. La enfermedad se transmite de las personas enfermas a las sanas por vía aérea, en gotitas. Los más contagiosos son los enfermos que se encuentran en el período catarral. Los objetos que rodean al enfermo desempeñan un papel insignificante, dada la poca resistencia de las bacterias de la tos ferina a los factores del medio externo. Pueden constituir una fuente de contagio los enfermos con formas clínicas atípicas de esta infección, así como las personas sanas, que se convierten en portadores pasajeros de bacterias de la tos ferina, a consecuencia de su contacto con los enfermos.

La tos ferina es una enfermedad infecciosa grave de los niños, que se caracteriza por su sintomatología típica y su curso cíclico (tres períodos):

a) período catarral, que se prolonga durante 2 semanas;

b) período convulsivo (con ataques), que se acompaña de golpes de tos, con temperatura normal y que dura de 4 a 6 semanas;

c) período de extinción (resolución), que se prolonga durante 2 a 3 semanas.

Después de haber penetrado en el organismo a través de las vías respiratorias superiores, las bacterias de la tos ferina se multiplican en la mucosa de dichas vías, sin penetrar en la sangre. Las toxinas, que eliminan las bacterias de la tos ferina, provocan una inflamación catarral de la mucosa de la tráquea y de los bronquios, irritan los receptores de la capa mucosa y condicionan la llegada de una corriente ininterrumpida de impulsos al sistema nervioso central, formando un foco persistente de excitación, que se caracteriza, según A. Ujtomski, por sus propiedades como dominante. El foco producido "atrae" hacia sí los estímulos de otras zonas del sistema nervioso central, a consecuencia de lo cual, los ataques de tos se desarrollan, tanto bajo la influencia de los estímulos específicos (toxinas de las bacterias de la tos ferina), como de los no específicos (sonidos, inyecciones, examen médico, etc.). Si se originan centros más potentes de excitación, el foco dominante se extingue: los ataques cesan, al cambiar el ambiente, al elevar al enfermo en un avión o al distraerle con un juego atrayente.

Inmunidad. Después de haber sufrido la enfermedad queda una inmunidad firme y prolongada. En la sangre se acumulan aglutininas, precipitinas y anticuerpos fijadores del complemento.

Diagnóstico de laboratorio. Como material de investigación se utilizan los esputos de los enfermos o las secreciones de la mucosa nasofaríngea. El material se recoge con tapones especiales. Los esputos se siembran en medio de Bordet-Gengou, agar con leche-sangre, medio de un hidrolisado de caseína, medio de caseína-carbón y otros. Para inhibir el crecimiento de la microflora extraña, se agregan antibióticos (penicilina y otros). Se obtienen buenos resultados con el método de las placas "de tos". Pasados 2 a 5 días aparecen en el medio de Bordet-Gengou colonias diminutas, típicas, convexas, brillantes, semejantes a perlas o a gotas de mercurio.

El cultivo puro, aislado, se identifica, de acuerdo con sus caracteres morfológicos, culturales, antigénicos y biológicos (tabla N° 26).

Tabla 26

Diferenciación de los agentes etiológicos de la tos ferina, la paracoqueluche y la influenza

	Bordetella pertussis	Bordetella parapertussis	Haemophilus influenzae
Reducción de los nitratos a nitritos	No los reducen	No los reducen	Los reducen
Modificación de la leche-tornasol	La alcaliniza en 12—14 días	La alcaliniza en 2—4 días	
Asimilación de los citratos en calidad de carbono	—	+	+
Fermentación de la urea	No la fermenta	Por lo general, la fermenta	
Fermentación de los hidratos de carbono	No los fermenta	No los fermenta	Fermenta la glucosa con producción de ácido
Formación de catalasa	La forma	La forma	No la forma
Patogenicidad para los conejos (en inoculación intracutánea)	Provoca necrosis	Provoca necrosis	Provoca un infiltrado o eritema, raras veces, una necrosis

El agente etiológico de la tos ferina no fermenta los hidratos de carbono. En los conejos albinos, la inoculación intracutánea condiciona la formación de hemorragias en el lugar de la inyección; la inoculación intraperitoneal a los cobayos les es mortal. El cultivo de las bacterias de la tos ferina da resultados positivos en un 75-100% de los casos, durante el período catarral y durante la primera semana del período convulsivo.

A partir de la segunda semana de enfermedad, se practica la reacción de aglutinación y la de fijación del complemento, con ayuda de las cuales se diagnostican casos de tos ferina, no sólo con el cuadro clínico típico de la enfermedad, sino también en casos atípicos. Además, se emplea la prueba alérgica, inyectando intracutáneamente al enfermo 0,1 ml de antígeno. En el lugar en que se ha practicado la inyección, aparece, pasadas de 16 a 20 horas, un enrojecimiento de 2 cm de diámetro y un infiltrado.

Tratamiento. Se emplean antibióticos (estreptomicina, levomicetina, oxitetraciclina, clortetraciclina, tetraciclina), suero humano, gammaglobulina y vitaminas. Durante el tratamiento hay que garantizar a los niños enfermos el disfrute de aire libre, por lo que es necesario llevar a cabo, de manera ineludible, la ventilación de la habitación y paseos frecuentes.

Profilaxis. La profilaxis se practica mediante el descubrimiento precoz y el aislamiento de los niños enfermos de tos ferina. No se utiliza la desinfección química, ya que la escasa resistencia del agente etiológico la hace innecesaria. La habitación en que se encuentra el enfermo debe ventilarse sistemáticamente. Como quiera que la tos ferina es una enfermedad extraordinariamente contagiosa, las medidas generales que se adoptan, con frecuencia, son poco eficaces.

La profilaxis específica se practica mediante la inmunización de los niños con vacuna contra la tos ferina y la difteria, que contiene en 1 ml 40 mil millones de cuerpos bacterianos muertos de tos ferina y 60 UA de anatoxina diftérica purificada. Además de este preparado, se emplea la monovacuna contra la tos ferina, que es una suspensión de bacterias de la tos ferina (20 mil millones en 1 ml). Se prepara de bacterias muertas con mertiolato o formalina, que se habían cultivado en un medio del tipo del de Bordet y Gengou o en medios semisintéticos. La vacuna se inyecta subcutáneamente, tres veces, a la dosis de 1 ml con intervalos de 30 días.

En la actualidad se emplea una vacuna asociada contra la tos ferina, la difteria y el tétanos.

Agente etiológico de la pústula maligna

En Rusia, esta enfermedad era denominada "úlcera sibriana", a causa de la gran epidemia descrita en los Urales en 1786-1788 por S. Andreevski. En 1875 en Siberia murieron de esta enfermedad 100.000 caballos. En Alemania se llamaba "fuego lienal de S. Antonio".

El agente de la pústula maligna (B. anthracis) fue descubierto por A. Pollender (Alemania) en 1849, por C. Davaine (Francia) en 1850 y por F. Brauell (Rusia) en 1854. Nuestros conocimientos acerca de la pústula maligna los debemos a R. Koch (1876), L. Pasteur (1881) y L. Tzenkovski (1883). El B. anthracis se incluye en la familia de las Bacillaceae, orden de las Eubacteriales.

Morfología Los bacilos de la pústula maligna tienen grandes dimensiones: de 3 a 10 micras de longitud y 1 a 1,3 micras de grosor, se disponen en parejas o en forma de cortas cadenas en el organismo y de cadenas largas en los medios de cultivo (fig. 104,*a*). En los preparados coloreados, las terminaciones de los bacilos tienen el aspecto como si estuviesen cortados transversalmente o ligeramente encorvados, recordando una caña de bambú con sus nudos y entrenudos.

Los bacilos son inmóviles. Fuera del organismo forman esporas de forma ovalada, situadas centralmente, sin exceder al diámetro

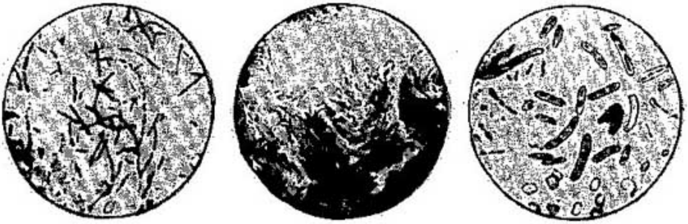


Fig. 104. Bacilos de la pústula maligna:

a — frotis de un cultivo con esporas; *b* — estructura de los bordes de las colonias; *c* — frotis de un cadáver transversal de la célula. La esporogénesis se efectúa mejor en presencia del oxígeno y a la temperatura 30-40° C; ésta cesa en el organismo de los animales y del hombre, y no tiene lugar a temperaturas superiores a 43°C o inferiores a 15°C.

Se ha demostrado, que en condiciones favorables (en los terrenos de tierras pardas y negras), las esporas pueden crecer vegetativamente en las épocas templadas del año, para, de nuevo, en el otoño, convertirse en esporas.

Los bacilos de la pústula maligna forman, en el organismo de los animales y del hombre, cápsulas, que los envuelven, tanto individualmente, como en cadenas enteras (fig. 104 *c*, ver fig. 117, 9). También forman cápsulas en los medios de cultivo, que contienen sangre, suero, albúmina de huevo o tejido cerebral. Estas cápsulas desempeñan una función defensiva y con ellas está asociada la virulencia del microorganismo. La cápsula contiene proteínas específicas. Los bacilos de la pústula maligna se tiñen bien con todos los colorantes de anilina. Son grampositivos.

Cultivo. El agente de la pústula maligna es aerobio y aerobio facultativo. Su crecimiento óptimo tiene lugar a 37-38°C, con límites de 12 y 45°C. Se desarrolla bien en los medios usuales a pH 7,2-7,6. En el agar con peptona forma colonias rugosas (R), con bordes irregulares, de aspecto de cabezas de medusas (fig. 104, *b*), cuyos bordes recuerdan bucles o la cabellera del león. Las formas lisas S son poco o nada virulentas y no producen cápsulas, cuando crecen en el organismo.

Al desarrollarse los bacilos de la pústula maligna en caldo, aparece un sedimento en el fondo de los tubos de ensayo o de los matraces, que recuerda a torundas de algodón, pero el caldo permanece transparente. La adición de solución de cloruro cálcico al 1% al medio de cultivo detiene la formación de las cápsulas. Por el contrario, en presencia de oxalato sódico neutro, se incrementa, notablemente, la formación de cápsulas.

Los bacilos de la pústula maligna cambian su morfología, al pasar de la forma R a la forma S; pierden su capacidad de disponerse en cadenas en los frotis; se forman bacterias semejantes a cocos, diplobacilares o dispuestas en acúmulos. Su cultivo a 42,5°C condiciona la formación de bacterias filiformes, que no forman esporas y son poco virulentas. En el agar-peptona con penicilina se observa la desintegración de los bacilos en esferas aisladas, dispuestas en forma de collar ("collar de perlas"). La disociación de los bacilos de la pústula maligna tiene lugar, generalmente, a partir de la forma R (típica, con colonias rugosas, virulenta) a la forma S (atípica, con colonias lisas, bordes regulares y avirulenta) a través de la forma O (intermedia), con colonias mucosas, pigmentadas, formando dibujos.

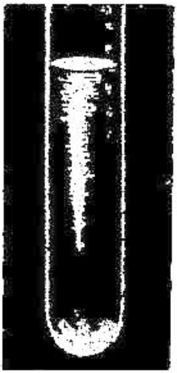


Fig. 105. Crecimiento del Bac. anthracis en la gelatina, cuando se le siembra por picadura

Propiedades enzimáticas. Los bacilos de la pústula maligna poseen una intensa actividad bioquímica, contienen los fermentos: deshidrasa, lipasa, diastasa, peroxidasa y catalasa. Sembrados en gelatina, por punción, crecen en forma de abeto, vuelto boca abajo (fig. 105) con la particularidad de que la gelatina se liquida por capas. Estas bacterias licuefacen también, lentamente, el suero coagulado, forman amoníaco y ácido sulfhídrico; reducen paulatinamente los nitratos a nitritos: coagulan y peptonizan la leche y fermentan, con formación de ácido, la glucosa, la levulosa, la sacarosa, la maltosa, la trehalosa y la dextrina.

Toxicogénesis. Los bacilos de la pústula maligna no segregan toxinas solubles. La substancia capsular es muy tóxica, conteniendo las agresinas de Bail. La pérdida de la substancia capsular significa la desaparición de la virulencia.

Se ha comprobado que algunas cepas de bacilos de la pústula maligna producen una toxina en el organismo del animal ("factor letal"). El suero de los cobayos, muertos de pústula maligna, tiene la propiedad de provocar la muerte de los ratones blancos y de los cobayos, si se les inyecta intraperitoneal o intravenosamente en pequeñas dosis.

Estructura antígena. El bacilo de la pústula maligna contiene un antígeno proteínico (P) y otro polisacárido (C). El antígeno polisacárido se encuentra en el cuerpo del microbio; el proteínico, en la cápsula.

El antígeno polisacárido, que consta de α-glucosamina, galactosa y ácido acético, es termostable, conservándose durante largo tiempo en el material cadavérico. En este principio se basa la reacción de precipitación de Ascoli. El extracto de las bacterias de la pústula maligna sometido a ebullición, contiene la fracción polisacárida (termostable), que, al reaccionar con el antisuero precipitante, condiciona la reacción de precipitación.

La cápsula contiene un polipéptido, substancia semejante a una proteína, en cuya composición entra el ácido α-glutámico.

Los bacilos de la pústula maligna engendran en el organismo de los animales y en los medios, que contienen extractos de tejidos o plasma, un antígeno, de género especial (antígeno protector), que representa una proteína termolábil, no tóxica, que posee propiedades inmunizantes muy marcadas, provocando la formación de anticuerpos "defensivos" (incompletos), que neutralizan al enzima agresivo del bacilo de la pústula maligna.

Clasificación (ver tabla 27).

Resistencia. Los bacilos de la pústula maligna en cultivo en caldo, conservado en ampollas cerradas herméticamente, permanecen vivos durante 40 años y sus esporas 58-60 años. En estado seco, las esporas se conservan durante 28 años; en el terreno, durante decenas de años, siendo más resistentes a la acción de las substancias desinfectantes que otras bacterias. Las formas vegetativas sucumben en 40 minutos bajo la influencia de la temperatura de 55°C; a 60°C mueren en 15 minutos y por la ebullición, en 1-2 minutos. Las esporas son termostables, resistiendo a la ebullición durante 15-20 minutos. A 110°C, en la autoclave, mueren las esporas en 5-10 minutos y se destruyen en el término de 2 horas bajo la influencia de una solución de formalina al 1% o de una solución de sosa cáustica al 10%. Las cápsulas son más resistentes que el cuerpo de las bacterias. Cuando se investigan los cadáveres de los animales, que se han sometido a la influencia de la microflora de la putrefacción, se encuentran, con bastante frecuencia, cápsulas vacías ("sombras") de bacterias desprovistas de citoplasma.

Patogenicidad para los animales. Entre los animales domésticos son susceptibles a las bacterias de la pústula maligna las ovejas, las vacas, los caballos, los ciervos, los camellos y los cerdos. Los animales se inoculan, sobre todo, por vía bucal, al deglutir los piensos que contienen esporas del agente etiológico de la enfermedad; el lugar, en que con mayor frecuencia se localizan las bacterias, es el intestino. En muchos casos, el contagio se verifica por intermedio de los insectos hematófagos (tábanos, moscardones). En los animales se presenta debilidad, cianosis y secreciones sanguinolentas del intestino, la cavidad bucal y las fosas nasales. Los animales mueren al cabo de 2-3 días, con manifestaciones de septicemia. En los caballos, la enfermedad sigue un curso más benigno, afectándose el sistema glandular, con formación del carbúnculo (ántrax) de la pústula maligna.

De los animales de laboratorio, los más susceptibles son los ratones blancos y, después, los cobayos y los conejos, que sucumben a los 2 o 4 días después de la inoculación. En el lugar en que se ha hecho la inoculación se forman edema y hemorragia; los órganos internos se congestionan, aumentan de tamaño, sobre todo, el bazo, desarrollándose una septicemia. A consecuencia de la acción anticoagulante de los bacilos de la pústula maligna, la sangre de los animales muertos de esta infección, no se coagula, está espesa, de color rojo negruzco (de donde procede el nombre de anthrax-carbón).

Patogénesis y enfermedad humana. La pústula maligna es una enfermedad zoonósica típica. Las personas se contagian de los animales enfermos, así como por intermedio de los objetos y materiales fabricados con materias primas infectadas: casacas de piel, guantes de piel, cuellos, gorros, brochas de afeitar, etc. Durante el verano es posible contraer la infección por intermedio de los parásitos hematófagos. La pústula maligna se presenta en tres formas clínicas fundamentales: cutánea, pulmonar e intestinal.

En la forma cutánea, el lugar de penetración del agente infeccioso es el tegumento cutáneo lesionado, sobre todo, las partes descubiertas del cuerpo (cara, cuello, manos, brazos). En el lugar de la localización se forma el carbunco de la pústula maligna. Enferman, preferentemente, las personas que están en contacto con los animales enfermos o con materiales procedentes de animales infectados, así como las personas que utilizan objetos de pieles y pelos de animales enfermos de pústula maligna.

En la forma pulmonar, la infección ocurre por vía aérea, durante los trabajos que se realizan con materiales contaminados con esporas de bacilos de la pústula maligna. La enfermedad sigue un curso semejante al de una bronconeumonía grave. Los bacilos se eliminan con los esputos.

La forma intestinal se produce como resultado del empleo de carne de animales enfermos para la alimentación; en estos casos se observan lesiones muy graves de la mucosa intestinal, con hemorragias y focos necróticos. Los bacilos se eliminan con las heces. Algunos autores admiten que la forma intestinal aparece como resultado de la penetración de los bacilos en el intestino por vía hematógena.

En la actualidad, la forma cutánea de la pústula maligna se registra esporádicamente y la forma intestinal muy raras veces. La forma pulmonar ha dejado de observarse en la URSS, como consecuencia de la adopción de medidas para la protección de los trabajadores.

En cualquiera de las formas clínicas, en calidad de complicación, y también en los individuos debilitados o agotados, puede desarrollarse una septicemia de pústula maligna.

Inmunidad. La inmunidad en la pústula maligna es antimicrobiana y depende de la presencia de antígenos protectores. La fagocitosis no desempeña un papel defensivo en la pústula maligna. El antígeno protector no posee la propiedad de inducir la formación de anticuerpos completos, pero estimula la generación de anticuerpos "defensivos" (incompletos), bajo cuya influencia se destruyen los bacilos virulentos de la pústula maligna.

En el suero de las personas, que han padecido la pústula maligna, se encuentran substancias capaces de destruir la substancia capsular de los bacilos, neutralizando sus agresinas y toxinas (factor letal).

Diagnóstico de laboratorio. En los casos de forma cutánea se investiga el exudado del carbunco, tomándolo del espesor del edema en sus confines con el tejido normal; en los de la forma pulmonar, el esputo; en los de forma intestinal, las defecaciones y la orina, y en los de septicemia, la sangre.

1. El material patológico se investiga microscópicamente; los frotis se tiñen por el método de Gram y el de Romanovski-Giemsa. El hallazgo de bacilos encapsulados, morfológicamente característicos, colocados en cadenas, permite hacer un diagnóstico previo.

2. Para obtener cultivos puros se siembra el material que se investiga en agar-peptona y en caldo de carne peptonado. Por el carácter del crecimiento del cultivo, así como por los caracteres morfológicos y bioquímicos de los microbios, se hace la identificación del cultivo, comparándolos con otros microorganismos, que son morfológicamente semejantes.

3. Los animales experimentales (ratones blancos, cobayos, conejos) se inoculan con el material patológico, así como con el cultivo puro, que se hubo aislado del mismo. El agente etiológico de la pústula maligna provoca la muerte de los ratones blancos en el término de 24-48 horas y la de los cobayos en 2-3 días, encontrándose en los órganos internos, al hacerse la bacterioscopia de los frotis, bacilos de la pústula maligna, envueltos en su cápsula.

Se utiliza también la prueba biológica acelerada. El cultivo obtenido, que se trata de identificar, se inyecta intraperitonealmente a ratones blancos, para, después de algunas horas de haberse hecho la inoculación, practicar frotis con el exudado peritoneal. El hallazgo de bacilos encapsulados típicos, en los frotis, permite dar una respuesta definitiva acerca de los resultados de la prueba biológica

En los casos en que sea indispensable hacer un diagnóstico retrospectivo de la pústula maligna, cuando las investigaciones microscópicas y bacteriológicas hayan dado resultado negativo, se hace la prueba alérgica con antraxina (alergeno purificado de la pústula maligna). Haciendo una inyección intracutánea de 0,05 ml del preparado, se obtiene una reacción que es ya positiva a las 6 horas y que se lee definitivamente a las 24 horas.

El material cadavérico, las pieles y el cuero, de los cuales es difícil obtener bacilos de la pústula maligna, se someten a investigación serológica, mediante la reacción de termoprecipitación (reacción de Ascoli).

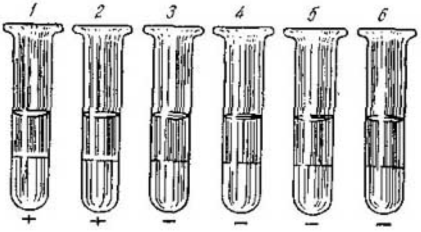


Fig. 106. Reacción de termoprecipitación positiva (reacción de Ascoli)

En la fig. 106 se ve, que en el primer tubo de ensayo (prueba), el resultado puede ser positivo o negativo; en el 2° (control), únicamente positivo y en los tubos 3°, 4°, 5° y 6° (todos controles) debe ser siempre negativo.

Al hacerse el diagnóstico de laboratorio de la pústula maligna, es necesario recordar siempre la existencia de microorganismos, biológicamente cercanos al B. anthracis (tabla 27), esporógenos aerobios, muy difundidos en la Naturaleza, así como de saprófitos esporógenos: B. cereus (fig. 107), B. subtilis, B. megaterium y otros.

Para diferenciar los bacilos de la pústula maligna de los antracoides, de los bacilos falsos de la pústula maligna y de otros aerobios esporógenos, se utiliza el fagodiagnóstico. El fago específico liza únicamente los cultivos de los bacilos de la pústula maligna.

Tratamiento. Los enfermos se tratan mediante la inyección intramuscular de suero antimicrobiano contra la pústula maligna, antibióticos (penicilina, clortetraciclina, oxitetraciclina, estreptomicina) y novarsenol.

Profilaxis. Las medidas generales, dirigidas a evitar la pústula maligna, se llevan a cabo, conjuntamente, con el servicio veterinario. Tales medidas deben estar dirigidas al descubrimiento

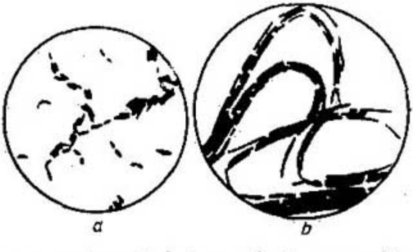


Fig. 107. B. cereus: comienzo de la formación de esporas (a); preparación obtenida por impresión de un cultivo de 72 horas (b)

Tabla 27

Caracteres diferenciales del B. anthracis, los antracoides y los bacilos del terreno

Nombre del bacilo	Movilidad	Capsulogénesis	Carácter de crecimiento		Patogenicidad para		
			En caldo con sangre	En suero lácteo con tornasol	ratones	cobayos	conejos
B. anthracis	—	+	No hemoliza	Enrojece	Mueren en 24 horas	Mueren en 24—36 horas	Mueren en 36—72 horas
B. anthracoides	Débil	—	Hemoliza	Azulea	A veces es patógena para los ratones si se inocula i/p gran cantidad de bacilos	Apatógena	Apatógena
B. subtilis	Vivaz	—	Hemoliza	Azulea	Algunas cepas, en grandes dosis, son patógenas para ratones y cobayos. En las personas raras veces produce panoftalmías	Apatógena	Apatógena
B. megaterium	Moderada	—	No hemoliza			Apatógena	
B. cereus var. mycoides	Débil	—	No hemoliza			Apatógena	

Signos convencionales: +, existe movilidad, forma cápsulas; —, ausencia de movilidad y de cápsulas.

oportuno, al aislamiento y al tratamiento de los animales enfermos, la desinfección cuidadosa de los locales, del territorio y de todos los objetos que se encuentran en el lugar en que estuvo el animal enfermo, repitiendo el arado de los pastizales. Los cadáveres de los animales, que han muerto de pústula maligna, deben incinerarse o ser enterrados en lugares especialmente determinados, (fosas para el ganado muerto), a una profundidad no menor de 2 metros, cubriéndolos después con hipoclorito de cal.

Aparte de esto, el servicio veterinario debe ejecutar medidas preventivas, que impidan el empleo de la carne de los animales enfermos de pústula maligna para la alimentación, así como llevar a cabo un control minucioso sobre el suministro, para su realización, de los artículos de cuero y pieles, procedentes de los animales enfermos.

En la actualidad, en la URSS se emplea la vacuna STI, preparada de bacilos no encapsulados y que representa una suspensión de esporas vivas, procedentes de cepas vacunales. Esta vacuna se emplea para la inmunización, tanto de los animales domésticos, como de las personas. La vacuna, destinada al método percutáneo, contiene 4 mil millones de cuerpos microbianos en 1 ml, mientras que la vacuna, destinada a ser inyectada subcutáneamente, contiene sólo 100 millones de bacterias.

La vacuna STI es totalmente inocua. Esta crea con bastante rapidez (transcurridas 48 horas) una inmunidad que dura más de 1 año. La vacuna se aplica de una vez.

La vacunación de las personas se lleva a cabo en las instituciones en que se trabaja con materias primas de procedencia animal (cueros, lana); en los combinados de carne; en los koljoses y sovjoses, en los que se ha registrado algún caso de enfermedad de pústula maligna. Pasados 12 meses, se hace la revacunación.

Cuando las personas han tenido contacto con materiales infectados de pústula maligna (limpieza de la carne de animales enfermos de pústula maligna y empleo de su carne para la alimentación), hay que inyectarles diariamente, durante 3 a 5 días, intramuscularmente, 25-50-100 ml de suero contra la misma, en combinación con penicilina.

En Inglaterra y en los Estados Unidos de América se emplea la vacuna química contra la pústula maligna, que consta de "antígeno protector" (filtrado de cepas de bacterias de pústula maligna no proteolíticas, no capsuladas, cultivadas en medios sintéticos o semisintéticos) que, por su eficacia, no desmerece en nada de la vacuna viva.

En la Unión Soviética, la pústula maligna se observa raramente, gracias a las medidas profilácticas, sistemáticas, llevadas a cabo por el servicio médico y veterinario. En el período anterior a la Revolución de Octubre (1905-1914) enfermaban, cada año, de pústula maligna de 7.000 a 10.000 individuos. En el extranjero, en los años 1951—1956 se han registrado 51.778 casos de pústula maligna.

Bacterias anaerobias patógenas

Las bacterias anaerobias patógenas pertenecen al orden de las Eubacteriales, familia de las Bacillaceae y género Clostridium. En este género se incluyen los agentes etiológicos del tétanos, la gangrena gaseosa y el botulismo (ver tabla N°28). Estas bacterias se caracterizan por toda una serie de caracteres comunes. Se trata de bacilos grampositivos, de considerable tamaño, que forman en el medio exterior esporas esféricas u ovales, situadas terminal, central o excéntricamente. Estas esporas sobrepasan, a veces, por su grosor al de la propia célula bacteriana. Los clostridios viven en condiciones anaeróbicas, producen exotoxinas, se encuentran constantemente en el contenido intestinal del hombre y de los animales, expulsándose al exterior con las deposiciones fecales. Se conservan durante mucho tiempo (durante años) en el terreno en forma de esporas.

Los agentes etiológicos del tétanos y de la gangrena gaseosa anaeróbica son habitantes normales del intestino de los animales rumiantes y del hombre, provocando enfermedades graves, frecuentemente mortales, cuando van a parar a tejidos mortificados (heridas).

CLOSTRIDIO DEL TETANOS

En 1884, A Nikolaier descubrió el agente etiológico del tétanos. En 1889, S.Kitasato obtuvo su cultivo puro.

Morfología. El agente del tétanos (Clostridium tetani) es un bastoncillo fino, móvil, de 4-8 micras de longitud y de 0,4 a 0,6 micras de grosor. Contiene inclusiones en forma de granos, distribuidos terminal y centralmente, tiene perítricos y forma esporas resistentes, de tipo esférico, situadas en un extremo, dándole a la bacteria el aspecto de un palillo de tambor (fig.108,*a*); es grampositivo.

Cultivo. Los clostridios del tétanos son obligatoriamente anaerobios. En agar-glucosado o en agar-sangre, con un pH entre 7,0 y 7,9, crecen a 37°C (límites de crecimiento entre 14 y 43°C), bajo la forma de capas tenues con un centro compacto y apéndices filiformes en la periferia; a veces, alrededor de la colonia se forman zonas de hemólisis. Los clostridios del tétanos provocan el ennegreci-

Características generales de las especies

Especie bacteriana	Manifestaciones clínicas	Movilidad	Formas de las colonias en el agar-sangre	Crecimiento en la leche
Cl. tetani	Tétanos	Peritricos	Dos formas de colonias: 1) crecimiento delicado, semejante a un encaje, en forma de pequeñas arañas 2) colonias lisas, transparentes, similares a gotas de rocío	Coagulación muy débil
Cl. perfringens	Gangrena gaseosa	Inmóvil	Colonias circulares, jugosas, al comienzo grisáceas, más tarde oliváceas y verdosas, con zonas de hemólisis	Coagulación muy enérgica
Cl. novyi (Cl. oedematiens)	Edema serogelatinoso	Peritricos	Colonias rugosas, grises, abombadas en el centro, de bordes cortados, con zonas de hemólisis y apéndices de dobles contornos	Coagulación
Cl. septicum	Edema serosanguinolento	Lo mismo	Filamentos delicados, espirales, semejantes a un encaje, con zonas de hemólisis	Coagulación
Cl. histolyticum	Licuefacción de los tejidos	Lo mismo	Colonias pequeñas, lisas, parecidas al rocío; sin hemólisis	Peptonización completa
Cl. botulinum	Botulinismo	Lo mismo	Como el Cl. novyi	Lo mismo

Signos convencionales: +, formenta los hidratos de carbono con formación

miento del medio con cerebro y del agar con bismuto y sulfito. En el fondo del agar, el crecimiento del clostridio del tétanos tiene la forma de un abeto o de un cepillo, apareciendo colonias delicadas, que recuerdan trozos de algodón o nubecillas (fig.108,*b*). El medio de Kitt-Tarozzi se enturbia de manera homogénea, a consecuencia de la desintegración de las proteínas, formando gas y despidiendo un olor característico.

Tabla 28

fundamentales de anaerobios patógenos

Crecimiento en el medio de gelatina	Modificación del medio de cerebro	Fermentación de hidratos de carbono									
		Glicerina	Manita	Glucosa	Galactosa	Levulosa	Sacarosa	Lactosa	Maltosa	Inulina	Salicina
Licuefacción lenta	Marcado ennegrecimiento	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Lo mismo	No ennegrece	+	—	+	+	+	+	+	+	±	—
Lo mismo	Igual	±	—	+	—	+	—	—	±	—	—
Lo mismo	Igual	—	—	+	+	+	—	+	+	—	+
Enturbiamiento intenso	Ennegrecimiento lento	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Licuefacción	Lo mismo	+	—	+	—	—	—	—	+	—	—

de ácido y gas; —, no fermenta

Propiedades enzimáticas. Los clostridios del tétanos liquidan lentamente la gelatina, no forman indol, reducen rápidamente los nitratos a nitritos, coagulan lentamente la leche, formando pequeños grumos, y no fermentan los hidratos de carbono.

Toxicogénesis. El agente etiológico del tétanos forma una exotoxina extraordinariamente activa, que consta de dos fracciones:

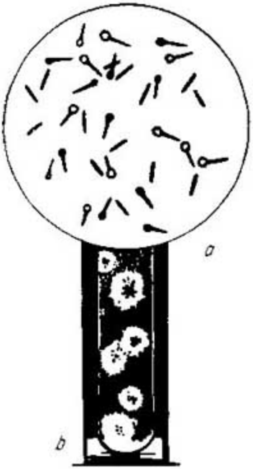


Fig. 108. Bacilos del tétanos con esporas terminales (a) y colonias del mismo (b)

una tetanospasmina, que ataca a las células del tejido nervioso y provoca la contractura espástica de los músculos, y otra tetanolisina, que provoca la lisis de los eritrocitos.

La toxina, obtenida del filtrado de cultivo en caldo, mata al ratón blanco de 20 gramos de peso a la dosis de 0,000005 ml. La toxina seca, obtenida por precipitación con sulfato de amonio, es mortal para el ratón blanco a la dosis de 0,00000005 gramos. En un miligramo de toxina cristalizada se encuentran varios millones de dosis mortales para el ratón.

La acción de la toxina tetánica se asemeja a la de los fermentos, que catalizan las reacciones químicas en el organismo de los animales afectados.

Estructura antigénica y clasificación. Los clostridios tetánicos no son homogéneos, desde el punto de vista serológico, conociéndose 10 tipos serológicos, todos los cuales producen una misma exotoxina. Los tipos I,III,VI y VII poseen una acentuada especificidad. Las cepas movibles contienen antígeno H, mientras que las inmóviles tienen solamente antígeno O. La especificidad de tipo está relacionada con el antígeno H, mientras que la especificidad de grupo se halla asociada al antígeno O.

Resistencia. Las formas vegetativas del agente etiológico del tétanos sucumben bajo la influencia de las temperaturas de 60-70°C en el término de 30 minutos, así como por la acción de todas las substancias desinfectantes, que se emplean usualmente. Las esporas de los clostridios del tétanos poseen una elevada resistencia, se conservan durante mucho tiempo en el terreno y en diversos objetos y no se afectan por la ebullición durante 10-90 minutos; las esporas de algunas cepas, hasta 1-3 horas. Una solución de fenol al 5% las mata en el término de 8-10 horas; la solución de formalina al 1%, en 6 horas. Las mismas esporas resisten a la acción directa de la luz solar durante 3-5 días.

Patogenicidad para los animales. En condiciones naturales, enferman de tétanos los caballos y el ganado lanar y cabrío. Muchos animales son portadores del agente etiológico del tétanos.

Entre los animales experimentales son susceptibles a los bacilos tetánicos los ratones blancos, los cobayos, las ratas, los conejos y los hámsters.

El tétanos en los animales se desarrolla con manifestaciones de contracturas espasmódicas de los músculos de fibra estriada y de perturbaciones de las células piramidales de las astas anteriores de la médula espinal. Al comienzo, el proceso afecta a las extremidades, mientras que más tarde se extiende a los músculos del tronco (tétanos ascendente).

Patogénesis y enfermedad humana. La fuente de contagio la constituyen los animales y el hombre, que eliminan clostridios con las deposiciones en el terreno. Las esporas de los clostridios del tétanos se encuentran en el 50-80% de las pruebas de terreno investigadas y, en algunos casos, hasta en el 100%. Presentan una especial riqueza en esporas los terrenos muy abonados con estiércol. Las esporas pueden propagarse con el polvo, penetrando en las viviendas, depositándose en los vestidos, la ropa interior, los zapatos y otros objetos.

Cerca de los dos tercios de las personas que enferman son trabajadores agrícolas y, más de un tercio, lo constituyen los niños entre 1 y 15 años. Más de la mitad de casos de tétanos se producen por heridas de las extremidades inferiores, producidas por palas, clavos o los rastrojos, durante el trabajo en el huerto o en el campo.

En los recién nacidos, el agente etiológico de la infección puede penetrar a través del cordón umbilical y, en las parturientas, a través de la mucosa lesionada del útero.

En el lugar de su penetración, los clostridios eliminan exotoxinas (tetanospasmina y tetanolisina). En muchos casos, el tétanos se acompaña del desarrollo de bacteriemia.

Las bacterias, liberadas de toxinas, y las esporas no provocan, por regla general, la enfermedad, siendo fagocitadas rápidamente.

La toxina tetánica, al propagarse por los nervios periféricos (el tránsito de la toxina tiene lugar a lo largo de los cilindroejes del nervio o por sus vías linfáticas ecto y endoneurales), llega hasta los centros motores de la médula espinal.

A. Speranski y sus colaboradores consideran que la especificidad de la toxina tetánica se manifiesta únicamente al comienzo de la enfermedad, mientras que, más tarde, el proceso infeccioso se subordina a otras leyes y, en primer término, a la influencia neurodistrófica. Bajo la influencia de las excitaciones se originan puntos con una excitabilidad intensamente aumentada y creciente.

La toxina tetánica penetra en la sangre y por vía hematógena y se difunde por todo organismo, condicionando la irritabilidad consecutiva de las ramas nerviosas periféricas, hasta las células de las astas anteriores de la médula espinal.

En la génesis del tétanos tienen una gran importancia los receptores del aparato neuromuscular, cuyos impulsos originan un foco de excitación en el sistema nervioso central, siguiendo el principio de la dominante. La acción perniciosa de las toxinas sobre los centros motores se acompaña de un incremento de la excitabilidad refleja, lo que conduce al desarrollo de ataques de convulsiones de carácter reflejo, provocados, frecuentemente, por cualquier estimulante del medio externo (luz,ruido, etc.).

La enfermedad comienza por contracciones convulsivas de los músculos de aquellas regiones del cuerpo en que penetró el agente etiológico de la enfermedad, apareciendo, después, contracciones tónicas de los músculos maseteros (trismo) y de los músculos de la mímica facial (risa sardónica) y de la nuca. Más tarde se afecta también la musculatura espinal (opistótonus) y de las extremidades. Se desarrolla el cuadro clínico del tétanos descendente. El cuerpo del enfermo toma el aspecto de un arco, apoyándose en la cama por la nuca y la pelvis. La muerte se produce a consecuencia de la asfixia y de la perturbación de centros de importancia vital. La letalidad oscila entre el 30 y el 50% de los casos, siendo, por término medio, del 40%.

Inmunidad. La inmunidad contra el tétanos es, predominantemente, antitóxica, débilmente acusada. Son posibles las enfermedades repetidas.

Diagnóstico de laboratorio. Es raro que se efectúe el diagnóstico de laboratorio, dado el cuadro inequívoco de la enfermedad. Se lleva a cabo la investigación sistemática de los objetos, que pueden tener una importancia epidemiológica (terreno, polvo, materiales de cura, preparados destinados a su empleo por vía parenteral).

Para demostrar la presencia de clostridios tetánicos o de sus esporas en las heridas del enfermo, se lleva a cabo la siembra en dos matraces o en dos tubos, del material de cura y de los preparados, destinados a ser utilizados en inyección parenteral; después de su siembra, uno de los matraces o de los tubos se calienta hasta 80°C durante 20 minutos, a fin de eliminar la microflora no esporogénica ajena. Después de llevar a cabo el cultivo, durante 2 a 10 días, a 35°C, éste se examina microscópicamente y se investiga la presencia de toxina, inyectándolo a ratones. Ante la presencia de clostridios tetánicos, en los dos primeros días se observa la aparición de tétanos del rabo en los ratones inoculados, tétanos que se extiende después a todo el organismo del animal, el cual termina sucumbiendo. En los ratones tratados con suero antitetánico no aparecen manifestaciones tetánicas.

Si no se encontrase toxina tetánica, cuando se hace la primera siembra, y la investigación microscópica demostrase la presencia de microorganismos, semejantes por su morfología a los clostridios del tétanos, entonces hay que practicar la siembra del cultivo original en el agua de condensación de suero coagulado. Después de 24 horas de cultivo en condiciones anaeróbicas, aparece una fina película por toda la superficie del medio. Después de mantenerlo durante 4-5 días a 35°C, se inoculan animales de laboratorio con el medio de cultivo líquido.

Con el fin de encontrar la exotoxina en los extractos del material que se investiga, se practica la prueba biológica. El centrifugado o el filtrado del extracto se inyecta, intramuscularmente, a dos ratones blancos, a la dosis de 0,5-1,0 ml. La misma cantidad de filtrado se mezcla con suero antitóxico, se le deja reposar a la temperatura ambiente, durante 40 minutos, para inyectar, después, a dos ratones, la dosis de 0,75 ó 1,5 ml. Si existe toxina en el filtrado, los dos primeros ratones mueren al cabo de 2-4 días, mientras que los otros dos (controles), se mantienen vivos.

Tratamiento. El suero antitetánico, antitóxico, se inyecta intramuscularmente, a grandes dosis (100.000-200.000 UA). En calidad de remedios anticonvulsivos se practican inyecciones intramusculares de solución al 25% de sulfato de magnesio o, también, intramuscularmente, preparados de tipo de curare (diplacina, condelfina o aminazina) o enemas de hidrato de cloral. Junto a la seroterapia se emplea también anatoxina, a la dosis de 2 ml, inyectada dos horas antes de la inyección del suero; pasados 5-6 días, se vuelve a repetir la inyección de anatoxina.

A las personas que no están vacunadas se les aplica un tratamiento profiláctico, mediante la inyección de 0,5 ml de anatoxina y 3000 UA de suero antitóxico, repitiendo, al cabo de 5 días, la inyección de 0,5 ml de anatoxina. Si el traumatismo ha sido grave, la inyección de suero antitetánico se practica a dosis completas, incluso a las personas inmunizadas. Las dosis completas de suero se inyectan después de llevar a cabo la prueba intracutánea de la sensibilidad del organismo a las proteínas equinas. Para ello, se inyecta en la cara anterior de la piel del antebrazo una dosis de 0,1 ml de suero, previamente diluido al 1:100. Si la prueba intracutánea es negativa, se inyecta subcutáneamente 0,1 ml de suero sin diluir y, si no se produce reacción alguna, en el transcurso de 30 minutos, se inyecta la dosis profiláctica completa. Si se trata de la repetición de traumatismos ligeros (si no han transcurrido más de 14 días), después de la primera dosis profiláctica no se inyecta ya, por segunda vez, suero antitetánico.

En el complejo de medidas profilácticas se incluyen el tratamiento quirúrgico de la herida, la inyección de suero antitetánico en los tejidos circundantes de la herida, antes de que hayan transcurrido 12 horas desde el momento del accidente, a la dosis de 1.500 a 3.000 UA y de 3.000 en los casos de heridas graves, además de 1 ml de antitoxina tetánica; las inyecciones se practican en lugares diferentes. Pasadas dos semanas, se repite la inyección de 2 ml de anatoxina.

Profilaxis. La profilaxis consiste en evitar los traumatismos en el trabajo y en la vida diaria.

La inmunización activa se lleva a cabo con anatoxina tetánica; se la emplea junto a la tetravacuna o a la polivacuna; se la inyecta también asociada a las vacunas químicas, adsorbidas. Además, en la práctica de la profilaxis específica del tétanos, en los niños se emplea la vacuna combinada tos ferina-difteria-tetánica, así como la anatoxina asociada difteria-tetánica. Las inyecciones profilácticas se practican a todos los niños desde los 5-6 hasta los 12 años; a los habitantes de las aldeas, situadas en determinadas regiones (por indicaciones epidemiológicas); a los constructores; a los trabajadores forestales; a los obreros de las instalaciones de conducciones de aguas y de limpieza y saneamiento, de las empresas de extracción de turba y del transporte ferroviario.

La inmunización con anatoxina provoca la formación de una cantidad de antitoxina que es totalmente suficiente. La inmunización se conserva durante 2-3 años.

CLOSTRIDIOS DE LA GANGRENA GASEOSA ANAEROBIA

La infección denominada gangrena gaseosa es una enfermedad de carácter polimicrobiano, condicionada por la acción de varias especies de agentes del género Clostridium, asociados con diversos microorganismos aerobios (estafilococos y estreptococos patógenos).

Entre los agentes etiológicos de la gangrena gaseosa se cuentan: 1) Cl. perfringens; 2) Cl.novyi; 3) Cl.septicum y 4) Cl.histolyticum.

Son patógenos para los animales el Cl. chauvoei, el Cl. fallax y el Cl. sporogenes.

Entre los clostridios apatógenos, que desempeñan un papel en la patogénesis de la gangrena únicamente en combinación con los microorganismos patógenos, se cuentan el Cl. aerofoetidum y el Cl. tertium.

Las cuatro primeras especies pueden provocar la gangrena gaseosa cada una por sí misma, pero la enfermedad se desarrolla, generalmente, por la combinación determinada de algunos miembros de la parasitocenosis. Las especies poco patógenas o apatógenas no provocan, de por sí, la enfermedad, pero destruyen los tejidos, disminuyen el potencial oxidorreductor y, con ello, crean condiciones favorables anaerobias para el desarrollo de las especies patógenas.

Clostridium perfringens

El agente etiológico fue descubierto en 1892 por M. Welch y G. Nuttall. Este microorganismo es un habitante normal del intestino del hombre y de los animales. Fuera del organismo se conserva durante años enteros en forma de esporas. Se le encuentra, casi constantemente, en el terreno. Durante la primera guerra mundial se le encontró en el 70-80% de todos los casos de gangrena gaseosa y, en la segunda guerra mundial, en el 91-100% de los casos.

Morfología. El Cl. perfringens es un bastoncito grueso, polimorfo, con sus terminaciones redondeadas, inmóvil, de 4-8 micras de longitud y 1-1,5 micras de grosor (fig. 109). En el organismo del hombre y de los animales forma cápsula; en el medio externo, esporas de forma oval, colocadas centralmente o cerca del extremo, sobrepasando, por su diámetro, al propio clostridio. Este agente infeccioso se colorea bien con todos los colorantes de anilina y es grampositivo, aunque en los cultivos viejos puede aparecer como gramnegativo.

Cultivo. El Cl. perfringens es marcadamente menos anaerobio que los restantes agentes de la gangrena gaseosa. Crece en todos los medios nutritivos, que se utilizan para el cultivo de las bacterias anaerobias. La temperatura óptima para su crecimiento es de 35-37°C (límites extremos de 16 y 50 °C), con un pH de 6,0 a 8,0. En el medio de Kitt-Tarozzi da un enturbiamiento homogéneo con formación de abundante gas. No ennegrece el medio de cerebro. En la profundidad del agar, cuando se le siembra por picadura, ofrecen las colonias el aspecto de discos o de lentejas (ver fig.109). En el agar-sangre con glucosa forma colonias, lisas, discoides, de color grisáceo, con bordes regulares y abultadas en el centro.

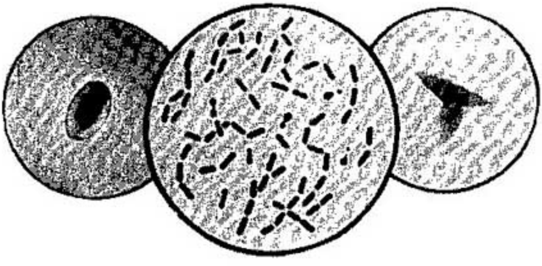


Fig. 109. Cultivo puro y colonias de Clostridium perfringens

Bajo la influencia de los antibióticos, del fago y de los rayos roentgen, muchos tipos de Cl. perfringens pierden la propiedad de ser anaerobios y adquieren la de poder crecer en condiciones aerobias. En las variedades así obtenidas se encontraron fermentos típicos de las bacterias aerobias: la catalasa y la peroxidasa. Las variedades aeróbicas son atóxicas y apatógenas para los animales de laboratorio.

Propiedades enzimáticas. El Cl. perfringens provoca, lentamente, la licuefacción de la gelatina, del suero sanguíneo coagulado y de la albúmina del huevo de gallina, reduce los nitratos a nitritos, no forma, por lo general, indol o lo produce en insignificantes cantidades y genera aminas volátiles, aldehídos, cetonas y acetilmetilcarbinol. Coagula intensamente la leche, formando grumos parecidos a esponjas. En el medio de carne forma los ácidos butírico y acético, así como gran cantidad de gases (CO_2, H_2, H_2S, NH_3). Fermenta la glucosa, la levulosa, la galactosa, la maltosa, la sacarosa, la lactosa, el almidón y el glucógeno, con formación de ácidos y gas, no desintegra la manita.

Toxicogénesis. Este microorganismo produce una toxina compleja por su composición química (toxina letal, hemotoxina, neurotoxina y necrotoxina). Además produce lecitinasa C, que posee las propiedades de un fermento y la capacidad de desintegrar la lecitina en fosforilcolina y un diglicérido. La lecitinasa se identifica con la alfatoxina. Además, el Cl. perfringens forma una proteinasa, fibrinolisina, colagenasa, hialuronidasa, gelatinasa y desoxirribonucleasa. En el intestino humano, la lecitinasa C cumple funciones de fermento digestivo.

Debido a esta compleja composición de las substancias tóxicas y de los fermentos, el Cl. perfringens provoca una rápida y total desintegración (necrotización) del tejido muscular. Este proceso se origina como resultado de la acción combinada que ejercen sobre los músculos la lecitinasa, la colagenasa y la hialuronidasa. La colagenasa y la hialuronidasa destruyen el tejido conectivo, que forma parte del músculo, la lecitinasa C. la lecitina de las membranas de las fibras musculares. La hemólisis, que se observa en la gangrena gaseosa, está condicionada por la acción de la lecitinasa sobre la lecitina del estroma de los eritrocitos. La muerte del animal se produce a consecuencia de la asfixia, que se produce rápidamente, como resultado de la destrucción de los eritrocitos y de la perturbación de los centros nerviosos.

Estructura antigénica y clasificación. Existen 6 tipos de Cl. perfringens: A,B,C,D,E y F, que se diferencian entre sí serológicamente y por la especificidad de sus toxinas.

El tipo A es habitante del intestino humano en las condiciones naturales y es también el agente etiológico de la gangrena gaseosa anaerobia, si penetra por vía parenteral. El tipo B produce disentería en las ovejas y otros animales; el tipo C produce la enterotoxemia hemorrágica de las ovejas, cabras, cerdos pequeños y terneras; el tipo D, la enterotoxemia infecciosa de los animales y del hombre; el tipo F, la enteritis necrotizante humana y el tipo E, una enterotoxemia de las ovejas y de las terneras.

Resistencia. Las esporas de este microorganismo resisten a la ebullición durante 8-90 minutos. Sobre las formas vegetativas actúa con máxima intensidad el peróxido de hidrógeno, la plata amoniacal y el fenol, a las concentraciones usuales que se utilizan en la práctica de la desinfección.

Patogenicidad para los animales. Entre los animales de laboratorio los más susceptibles son los cobayos, los conejos, las palomas y los ratones. Cuando se hace la autopsia de los animales infectados, en el lugar de la inoculación se observa edema, desintegración de los tejidos y acúmulo de gas. En la sangre, casi siempre, se encuentran clostridios.

Clostridium novyi (Cl. oedematiens)

Este clostridio fue descubierto en 1894 por F. Novy. Su papel en la etiología de la gangrena gaseosa fue demostrado en 1915 por M. Weinberg y C. Seguin. Por su importancia en la génesis de la gangrena gaseosa anaerobia ocupa el segundo lugar. En el terreno se le encuentra en el 64% de los casos.

Morfología. El Cl. novyi es un bastoncito grande, polimorfo, con terminaciones redondeadas. Tiene una longitud de 5 a 14 micras y un grosor de 0,8 a 2 micras. Frecuentemente, se dispone en forma de cadenas cortas (ver fig.110). Es movible, con peritricos y posee hasta 20 flagelos. En el medio externo forma esporas ovales, que se sitúan, generalmente, cerca de un extremo. En el organismo de los animales y del hombre no forma cápsulas. Se colorea grampositivamente.

Cultivo. El Cl. novyi es el clostridio más estrictamente anaerobio. Su temperatura óptima de desarrollo está entre 35 y 38°C (con límites de temperatura entre 16 y 50°C), a un pH de 7,8. En el medio de Kitt-Tarozzi crece con acumulación de gas, formando un precipitado, al tiempo que incrementa la transparencia del medio. En el agar-glucosa-sangre forma colonias rugosas, con un centro elevado y bordes flecudos, con zonas de hemólisis. En el agar, sembrado por picadura, se desarrolla en forma de colonias grumosas, con un centro compacto, del que parten filamentos delgados.

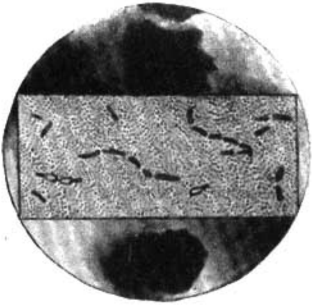


Fig. 140. Cultivo y colonias profundas de Clostridium novyi

Propiedades enzimáticas. Este microorganismo licuefacta lentamente la gelatina, ennegreciéndola; coagula la leche, formando grumos pequeños. Fermenta la glucosa, la maltosa y la glicerina, con formación de ácidos y gas; como resultado de la descomposión de los hidratos de carbono, forma los ácidos acético, butírico y láctico, así como aldehídos y alcohol.

Toxicogénesis. El Cl. novyi produce una exotoxina muy activa, más estable que la del Cl. perfringens. En los cultivos elimina una hemolisina activa, que posee propiedades de lecitinasa.

Estructura antigénica y clasificación. Existen cuatro tipos de Cl. novyi: A,B,C y D. El tipo A es el agente de la gangrena gaseosa del hombre; el tipo B provoca una hepatitis infecciosa: la "enfermedad negra de las ovejas", el tipo C es el agente de la osteomielitis bacilar de los búfalos y el tipo D provoca hemoglobinuria en las terneras.

Resistencia. Las esporas del Cl. novyi pueden conservarse en el medio externo, sin perder su virulencia, durante 20-25 años. La luz solar directa las mata en el término de 24 horas; por la ebullición sucumben al cabo de 10-15 minutos y bajo la acción de la formalina al 3% mueren al cabo de 10 minutos. Un producto, que posee intensas propiedades desinfectantes, es el alquitrán de hulla.

Patogenicidad para los animales. En las ovejas, el Cl. novyi provoca una hepatitis necrotizante ("enfermedad negra"); en asociación con clostridios no patógenos provoca una inflamación aguda hemorrágica de las mucosas del cuajar y del duodeno de los rumiantes, con desarrollo de gases en el tracto digestivo y necrosis hepática. En las terneras produce, además, hemoglobinuria.

La inyección subcutánea de cultivo de Cl. novyi a los conejos, los ratones blancos, los cobayos o las palomas, provoca en los animales el desarrollo de un edema gelatinoso, generalmente, sin burbujas gaseosas. En la autopsia se observan ligeras alteraciones de los músculos, encontrándose descoloridos o ligeramente hiperémicos los tejidos edematosos.

Clostridium septicum

Este agente fue aislado en 1877 por L. Pasteur y G. Joubert de la sangre de una vaca. En 1881, R. Koch demostró que este microorganismo provoca un edema maligno. En el terreno se le encuentra en el 8% de las pruebas.

Morfología. Estos clostridios son polimorfos, teniendo una longitud que varía entre 3 y 8 micras y un grosor de 0,6 a 0,8 micras, encontrándose formas filamentosas hasta de 50 micras de longitud (ver. fig. 111). Son móviles, peritricos, no producen cápsulas en los organismos animales; sus esporas se disponen centralmente o cerca de un extremo. Son grampositivos. En los cultivos viejos aparecen individuos gramnegativos.

Cultivo. Estos clostridios del edema maligno son anaerobios obligados, mostrando su crecimiento óptimo a 37 °C de temperatura (el límite inferior es de 16 °C), con un pH de 7,6. Se desarrollan bien en el caldo peptonado y en el agar con caldo de carne peptonado, al que se ha agregado 0,5% de glucosa. En el agar con glucosa y sangre crecen formando una película, constituida por filamentos entrelazados caprichosamente, sobre un fondo de hemólisis. Cuando se siembra por picadura en agar, forma colonias con aspecto de ovillos de lana. En el caldo produce un enturbiamiento homogéneo, precipitándose, más tarde, un sedimento friable, blanquecino, mucoso, en abundancia.

Propiedades enzimáticas. El agente etiológico del edema maligno provoca lentamente la licuefacción de la gelatina, no forma indol,

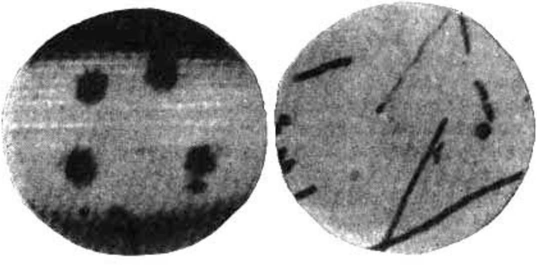


Fig. 111. Colonias profundas y cultivo de Clostridium septicum

reduce los nitratos a nitritos, desintegra las proteínas, con eliminación de ácido sulfhídrico y amoníaco. La carne picada enrojece bajo su influencia, pero no se desintegra. Los cultivos desprenden un fuerte olor. Fermenta la glucosa, la levulosa, la galactosa, la maltosa, la lactosa y la salicina, con formación de ácidos y de gas. Coagula lentamente la leche.

Toxicogénesis. El agente del edema maligno produce una exotoxina letal, otra necrotizante, una hemotoxina, hialuronidasa, desoxirribonucleasa y colagenasa. Las propiedades hemolíticas se manifiestan respecto de los eritrocitos humanos, equinos, de carnero, de conejo y de los cobayos.

Estructura antigénica y clasificación. Mediante la reacción de aglutinación se ha demostrado la existencia de cuatro variedades de Cl. septicum, aunque no se diferencien entre sí las toxinas que produce cada una de ellas. Sus rasgos característicos están asociados al carácter estructural del antígeno H. El Cl. septicum posee un antígeno común con el Cl. chauvoei, que provoca la gangrena gaseosa en los animales.

Resistencia. Es semejante a la del Cl. novyi.

Patogenicidad para los animales. Entre los animales domésticos, enferman los caballos, las ovejas, los cerdos y el ganado vacuno. Los cobayos inoculados sucumben al cabo de 18-48 horas. En la autopsia se encuentran edemas crepitantes, hemorrágicos y congestión sanguínea de los órganos internos. Los músculos afectados tienen un aspecto húmedo y una coloración parda, clara. En los frotis y los preparados, obtenidos por impresión de cortes de hígado de animales muertos, se pueden encontrar filamentos largos, encorvados, formados por los clostridios (ver. fig. 111).

Clostridium histolyticum

Este agente, aislado en 1916 por M. Weinberg y C. Seguin, posee la propiedad de producir un fermento proteolítico: fibrinolisina, que desintegra los tejidos del organismo infectado. La exotoxina produce, rápidamente, la muerte de los animales, a los que se les inyecta intravenosamente. No todos los autores están de acuerdo, en estos últimos años, en admitir la acción patógena del Cl. histolyticum para el hombre. Durante la segunda guerra mundial desempeñó un papel insignificante como agente etiológico de la gangrena gaseosa.

Las propiedades fundamentales de las especies patógenas de clostridios se han resumido en la tabla N° 28.

Patogénesis y enfermedad humana. La gangrena gaseosa se caracteriza por la diversidad de sus manifestaciones clínicas, diversidad que depende de una serie de causas: del número de especies patógenas anaerobias y de sus acompañantes, microbios anaerobios no patógenos o condicionalmente patógenos y aerobios, que se encuentran en determinadas asociaciones y que reflejan el complicado proceso de parasitocenosis; del carácter de la herida y del estado inmunológico del organismo.

Para el desarrollo de los agentes etiológicos de la gangrena gaseosa, que penetran en el organismo, es indispensable la existencia de un medio apropiado (presencia de tejidos muertos o lesionados), así como de un potencial óxido-reductor bajo (estado de anaerobiosis), que se genera por la presencia de células necrotizadas en la zona traumatizada y la presencia de una microflora aerobia. Ulteriormente, los anaerobios patógenos, por sí mismos, necrotizan el tejido sano.

Este proceso se desarrolla intensamente, sobre todo, en los músculos, que contienen gran cantidad de glucógeno, que constituye un medio favorable para el desarrollo de los anaerobios patógenos: agentes etiológicos de la gangrena gaseosa. En la primera fase del desarrollo del proceso infeccioso se forma edema y en la segunda fase, la gangrena de los músculos y del tejido conectivo.

Las exotoxinas producidas por los clostridios de la gangrena gaseosa, no se limitan a actuar localmente, provocando la destrucción de los tejidos muscular y conjuntivo, sino que ejercen su influencia sobre todo el organismo. Se producen fenómenos de intensa intoxicación. Junto a la acción de las exotoxinas específicas, sobre el organismo también ejercen su influencia los productos tóxicos, provenientes de la desintegración tisular. Se ha demostrado que las exotoxinas, producidas por los agentes de la gangrena gaseosa, poseen una acción potenciante. La inyección simultánea de 1/4 de dosis mortal de toxina de Cl. perfringens y de Cl. novyi provocan una reacción más acentuada que la inyección de las mismas dosis, separadamente, en distintos puntos.

Como resultado de la acción vasoconstrictora de las toxinas, el edema y la formación de gas, la piel se pone pálida y brillante, volviéndose más tarde bronceada; la temperatura de los tejidos afectados es siempre inferior a la de los tejidos normales. Los tejidos celulares subcutáneos sufren profundas transformaciones, lo mismo que los tejidos muscular y conjuntivo, apareciendo alteraciones degenerativás, también, en los órganos internos.

En la patogénesis de la gangrena gaseosa desempeñan un gran papel los propios agentes de la infección, que poseen una gran capacidad invasora. En el desarrollo de la enfermedad, también juega un papel importantísimo el estado de la reactividad del macroorganismo (traumatismo, enfermedades intercurrentes, etc.).

M. Weinberg demostró la existencia de tres formas clínicas fundamentales de gangrena gaseosa:

1. La forma enfisematosa, caracterizada por la formación rápida y en gran cantidad de gas, que se extiende alrededor del lugar de la herida; los tejidos que se necrotizan tienen una coloración gris-verdosa y, al hacerse presión sobre ellos, mana un líquido espumoso, inodoro. En estos casos se encuentran los Cl. perfrigens y Cl. septicum.

2. La forma tóxico-edematosa (N. Pirogov la denominaba "erisipela blanca"), en la que se forman rápidamente los edemas y el palidecimiento de la piel. La intoxicación es extraordinariamente intensa. En las heridas se encuentra, preferentemente, el Cl. novyi.

La forma mixta, caracterizada por edema y formación de gas; ésta se genera por múltiples asociaciones de bacterias aerobias y anaerobias.

Cuando se consumen productos alimenticios (queso de oveja, leche, requesón, embutidos, bacalao y otros) intensamente infectados con Cl. perfringens, se producen toxicoinfecciones o intoxicaciones, que se caracterizan por un período de incubación corto (de 2 a 6 horas), diarreas, vómitos, dolores de cabeza, temperatura normal o elevada, hasta los 38°C, escalofríos, debilidad cardíaca y contracciones espasmódicas de los músculos de las pantorrillas.

Inmunidad. La resistencia contra la gangrena gaseosa está condicionada, fundamentalmente, por la presencia de antitoxinas contra los agentes más comunes de esta enfermedad. Si existe una concentración bastante elevada de antitoxina, por ejemplo, contra la alfatoxina del Cl. perfringens, desaparece completamente la actividad de la lecitinasa.

La reacción entre la toxina y la antitoxina depende, en gran parte, de la presencia de lecitina, que constituye el substrato para la acción de la toxina. Si la antitoxina se agrega después de haber transcurrido un cierto intervalo de tiempo, después de que la toxina se encuentra en contacto con la lecitina, entonces aquélla ya no es capaz de producir la neutralización de la lecitinasa, no consiguiendo más que retardar la reacción. También desempeña un cierto papel el factor antibacteriano, ya que en la patogénesis de la gangrena gaseosa se ha demostrado la existencia de bacteriemia.

Diagnóstico de laboratorio. Entre los objetos que se han de someter a la investigación se cuentan: trozos de los tejidos afectados y necrotizados, el líquido del edema, los materiales de cura, la seda quirúrgica (de sutura), así como el catgut, los vestidos, el terreno, etc.

La investigación se lleva a cabo por etapas:

1. Investigación microscópica de las secreciones de las heridas, con objeto de demostrar la presencia del Cl. perfringens.

2. Obtención de cultivos puros y su identificación, por la morfología de los clostridios, la formación de cápsula, la movilidad, la coagulabilidad de la leche, el tipo característico de crecimiento en agar con sulfito de hierro, la licuefacción de la gelatina y la fermentación de los hidratos de carbono (ver tabla N° 28).

3. Inoculación de ratones blancos con filtrados de cultivo en caldo o con sangre de los enfermos, con el fin de demostrar la presencia de toxina.

4. Reacción de neutralización de la toxina por medio de la antitoxina, en experimentos practicados en ratones blancos (método acelerado de diagnóstico).

Tratamiento y profilaxis. Estos incluyen las siguientes medidas: 1) tratamiento quirúrgico de la herida; 2) inyección precoz, con fines profilácticos, de suero antitóxico polivalente purificado y concentrado "Diaferm 3", a las dosis de 10.000 UA contra el Cl. perfringens; 15.000 UA contra el Cl. novyi y 5.000 UA contra el Cl. septicum; con fines terapeúticos, las citadas dosis se incrementan cinco veces; 3) administración de antibióticos (estreptomicina, penicilina, levomicetina, clortetraciclina, gramicidina), preparados del grupo de las sulfamidas, fagos antianaerobios y difago. El tratamiento practicado únicamente con suero, no da, en muchos casos, el efecto deseado, mientras que el tratamiento combinado de suero antitóxico y antibióticos permite reducir, notablemente, la letalidad.

La inmunización activa se practica con trianatoxina, tetraanatoxina, pentaanatoxina (que contienen anatoxinas contra la gangrena gaseosa, el tétanos y el botulismo de los tipos A y B), polianatoxina, que contiene las anatoxinas de la gangrena gaseosa, del tétanos y del botulismo (A, B, C y D).

CLOSTRIDIOS DEL BOTULISMO

El agente del botulismo (del latín botulus-embutido. Botulismo quiere decir, intoxicación por los venenos de los embutidos).

El Clostridium botulinum, fue descubierto en Holanda por E. van Ermengen, en 1896, aislándolo de un jamón que había sido la causa de la intoxicación de 34 personas, así como del intestino y del bazo de personas fallecidas a consecuencia de la intoxicación. En Europa occidental, el botulismo se debió al consumo de embutidos, en América al de conservas de legumbres y en Rusia al de pescados esturionidos.

Morfología. El agente etiológico del botulismo es un bastoncito grande, polimorfo, de terminaciones redondeadas, con una longitud de 3-8 micras y un grosor de 0,5 a 0,8 micras, formando, en

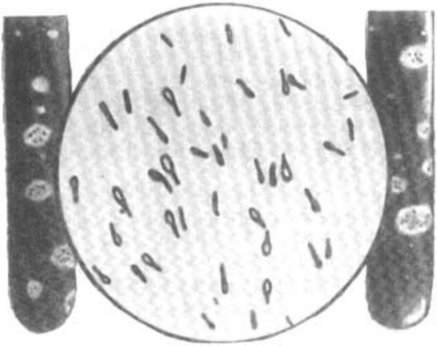


Fig. 112. Cultivo y colonias de Clostridium botulinum

ocasiones, elementos acortados o filamentos alargados. Es débilmente movible, poseyendo de 4 a 30 flagelos. En el medio exterior produce esporas ovales, dispuestas terminalmente o cerca de un extremo, dándole al microbio el aspecto de una raqueta de tennis (fig. 112). Es grampositivo.

Cultivo. Los clostridios del botulismo son estrictamente anaerobios, creciendo óptimamente los tipos A,B,C y D entre 34 y 35°C, mientras que el óptimo de crecimiento para el tipo E es de 25-28°C (límites entre 18 y 37°C). Crecen en los medios usuales con un pH de 7,3-7,6, preferentemente en puré de carne o de cerebro, al cual ennegrecen. Los cultivos desprenden un fuerte olor a grasa rancia.

En el agar con glucosa y sangre de Zeissler, estas bacterias se desarrollan en forma de colonias irregulares, con expansiones o ramificaciones delgadas, filamentosas. Alrededor de las colonias se forman zonas de hemólisis.

En el agar, sembrado por picadura, se forman colonias que recuerdan bolas de algodón o conglomerados compactos, con ramificaciones filamentosas.

En la gelatina, el agente del botulismo forma colonias circulares, transparentes, circundadas por pequeñas zonas de licuefacción. Más tarde, las colonias se hacen turbias, parduzcas, con apéndices en forma de espinas.

En caldo con hígado (medio de Kitt-Tarozzi) estos clostridios crecen, al comienzo, formando un enturbiamiento; más tarde, aparece un sedimento compacto en el fondo, al par que se aclara el líquido.

Propiedades enzimáticas. Los clostridios del botulismo (tipos A y B) poseen propiedades proteolíticas, desintegrando en medios líquidos trozos de tejidos y de albúmina de huevo, liquidando la gelatina, desprendiendo ácido sulfhídrico, amoníaco, aminas volátiles, cetonas, alcoholes y los ácidos acético, butírico y láctico; peptonizan la leche, con desprendimiento de gas, y fermentan la glucosa, la levulosa, la maltosa y la glicerina, con formación de ácidos y de gas.

Toxicogénesis. Los clostridios del botulismo producen una exotoxina de extraordinaria actividad. La formación de la toxina tiene lugar en condiciones favorables, en los cultivos y en los productos alimenticios (carne, pescado o legumbres), así cómo en el organismo de los animales y del hombre.

Un contenido de sal común del 6 al 8% en el medio de cultivo, así como la reacción ácida del mismo, dificultan la multiplicación del microorganismo y la acumulación de toxina. El calentamiento a 90°C durante 40 minutos o la ebullición durante 10 minutos, destruye la toxina.

La toxina botulínica, a diferencia de la tetánica o la diftérica, es resistente a la acción del jugo gástrico y se reabsorbe sin alterarse. La toxina del agente del botulismo tipo A puede, a la dosis de 1 mg de subtancia seca, causar la muerte de 60 mil millones de ratones, con un peso total de 1.200.000 toneladas, y 15 mg de toxina de botulismo tipo D serían suficientes para intoxicar todos los seres humanos existentes en la Tierra. La toxina del botulismo se ha obtenido en estado cristalizado y su actividad supera a la de todas las toxinas conocidas hasta la actualidad.

La toxina botulínica es una globulina, que permanece sin sufrir variación por recristalización. Actúa de forma semejante a los fermentos, que catalizan procesos químicos en el organismo de los animales y del hombre, con formación de grandes cantidades de substancias venenosas, que condicionan el cuadro clínico de la intoxicación.

Estructura antigénica y clasificación. Se ha establecido la existencia de cinco tipos serológicos de botulismo: A,B,C,D y E. La máxima actividad tóxica la poseen los tipos A,B y E. Cada tipo se caracteriza por su inmunogenidad específica, asociada al antígeno H, que se neutraliza por el suero antitóxico correspondiente. Los tipos C y D son agentes de enfermedades neuroparalíticas de los animales. El tipo C, según se ha podido demostrar recientemente, también provoca enfermedades en el hombre. El antígeno O es común a todos los tipos.

Resistencia. Las formas vegetativas del agente del botulismo sucumben cuando se las somete a la temperatura de 80°C durante 30 minutos. Sus esporas resisten a la ebullición durante hora y media a 6 horas, muriendo a la temperatura de 115°C al cabo de 5-40 minutos y a la de 120°C en 3-22 minutos. En trozos grandes de carne, en grandes envases, pueden persistir vivas, incluso después de haber sido sometidas a tratamiento en la autoclave, a la temperatura de 120°C durante 15 minutos. En una solución de ácido fénico al 5% las esporas se conservan vivas durante 24 horas y en los cultivos, hasta un año.

Patogenicidad para los animales. Son sensibles a la toxina del agente del botulismo los caballos, el ganado vacuno, lanar y cabrío, el visón, las aves y, entre los animales de laboratorio, los cobayos, los ratones blancos, los conejos, los gatos y los perros.

En los caballos, ordinariamente, al tercer día aparece una parálisis de los músculos de la deglución, de la masticación y de la locomoción, muriendo éstos en el 100% de los casos. En el ganado vacuno, el botulismo se acompaña de parálisis bulbar; en las aves, de hipotonía de la musculatura del cuello y parálisis de las patas.

En los cobayos al cabo de 24 horas se desarrolla una atonía muscular, falleciendo los animales entre el 3° y el 4° día. En la autopsia se encuentra hiperemia intestinal, distención gástrica y repleción de la vejiga urinaria. Los ratones blancos perecen al 2° día, con manifestaciones de hipotonía de la musculatura abdominal y paresis de las extremidades posteriores. En los gatos se desarrolla parálisis de los músculos oculares, trastornos de la acomodación, afonía, extrusión de la lengua y diarrea.

Patogénesis y enfermedad humana. La intoxicación tiene como causa el consumo, para la alimentación, de productos de carne, conservas de legumbres, embutidos, jamón, pescados salados y ahumados, sobre todo, los azules, las conservas de pescado, la carne de gallinas o patos y otros productos alimenticios, infectados con el agente del botulismo. Los clostridios del botulismo pasan con las excreciones de los animales (caballos, ganado vacuno, cabrío y lanar, visones y las aves salvajes o domésticas) al terreno, en el que se conservan en forma de esporas.

Se ha demostrado la existencia de focos naturales de botulismo entre los patos y otras aves salvajes. En el territorio de las regiones occidentales del Canadá, del Uruguay y de los Estados Unidos de América, las epizootias adquieren dimensiones colosales. Los focos naturales están relacionados con la existencia de embalses estancados, ricos en restos vegetales, en los que se dan condiciones favorables de anaerobiosis durante las temporadas de calor. Las putrefacciones intensas se acompañan de consumo de oxígeno, lo que favorece el desarrollo de los clostridios del tipo C, con formación de grandes concentraciones de exotoxina en el agua y en el cieno alcalino de los pantanos. Además de las aves, enferman de botulismo las ondatras y las ranas. Durante las épocas de los vuelos migratorios, las aves pueden transportar el agente etiológico del botulismo desde los focos naturales a lo largo de las vías de su migración.

Las esporas del agente del botulismo se encuentran no sólo en los terrenos cultivados, sino también en las tierras vírgenes. Se les ha aislado en un 70% de pruebas de terrenos en California; en un 40% de las pruebas tomadas en el Cáucaso Septentrional; en los terrenos costeros del Mar de Azov; en el limo y en el agua de mar; en la superficie de las verduras y de los frutos; en el intestino de los animales sanos; en el 5,4% de casos, en el intestino de los peces rojos (esturión rojo y blanco y otros); en el 15-20% en el intestino y en el 20% de casos en los tejidos de los peces que pasan el sueño invernal.

El proceso infeccioso está condicionado por la exotoxina, que se absorbe en el intestino, penetra en la sangre y afecta los núcleos de la médula oblongada, el sistema cardiovascular y los músculos. También se ha demostrado la penetración de los clostridios a través de la superficie de las heridas. Hace tiempo, se consideraba al botulismo como una simple intoxicación. En la actualidad se ha demostrado que los clostridios se encuentran en diferentes órganos de las personas fallecidas de botulismo. Por lo tanto, esta enfermedad es una toxicoinfección.

En los casos de botulismo se observan vértigos, cefalalgias, a veces vómitos, parálisis de los músculos oculares, trastornos de la acomodación, midriasis, diplopia, perturbaciones de la deglución, afonía, sordera, presentando una mortalidad muy elevada (40-60%).

Inmunidad. El padecimiento de la enfermedad deja tras de sí una inmunidad antiinfecciosa firme (antitóxica y antibacteriana).

Diagnóstico de laboratorio. Son objeto de investigación los residuos de alimentos, que han condicionado la intoxicación, la sangre, la orina, las masas vomitadas, las deposiciones, las aguas de lavados; de los cadáveres se investigan el contenido intestinal, trozos de intestino delgado y grueso, los ganglios linfáticos, la médula espinal y el encéfalo.

El material dedicado a la investigación se siembra en el medio de cultivo de Kitt-Tarozzi, calentado previamente a 100°C durante 10-20 minutos. La mitad de los tubos sembrados se calienta hasta 80°C durante 20 minutos, para liberarlos de la microflora asporógena extraña y se cultivan en condiciones anaeróbicas. El cultivo puro aislado se identifica de acuerdo con sus propiedades culturales, bioquímicas y toxigénicas.

Para demostrar la presencia de toxina se inyecta subcutánea o intraperitonealmente a cobayos, ratones blancos o gatos filtrado de cultivos en caldo, sangre, orina de los enfermos o extractos de los residuos de alimentos, habiéndose de inocular uno de los animales controles con material sin calentar y otro con material calentado. Además, 3 animales experimentales deben ser inoculados, uno con filtrado y suero antitóxico A, otro con filtrado y suero antitóxico B y el otro, con filtrado y suero antitóxico E.

También se utiliza el método de determinación del índice fagocitario, que se reduce notablemente en presencia de la toxina, así como la reacción de hemaglutinación indirecta.

Con el objeto de poder demostrar la presencia de las toxinas botulínicas A, B, C, D y E en el agua, se ha propuesto un método rápido, consistente en adsorber la toxina con talco, para, después, inyectar a los animales una suspensión del talco con la toxina.

Tratamiento. El enfermo de botulismo debe ser sometido a un lavado gástrico, practicado con una solución de permanganato potásico o de carbonato sódico. Se le inyecta al enfermo, intramuscularmente (intravenosa o intrarraquídeamente) suero antibotulínico polivalente (tipos A, B y E), a las dosis de 50.000 a 100.000 UA; si no se observa mejoría, se repite la inyección de las mismas dosis, después de haber transcurrido de 5 a 10 horas. Todas las demás personas, que consumieron los mismos alimentos, aunque no haya enfermado más que un sólo individuo, deben recibir inyección de suero a la dosis de 25.000-50.000 UA, con fines profilácticos. Para estimular el desarrollo de la inmunidad activa se inyecta, simultáneamente con el suero, anatoxina botulínica, a la dosis de 0,5 ml de cada tipo, tres veces, con intervalos de 3-5 días. Entre los antibióticos se recomiendan emplear la penicilina y la tetraciclina.

En calidad de remedios no específicos se inyectan subcutáneamente soluciones salinas o de glucosa, empleándose, según las indicaciones, alcanfor, cafeína, vitamina C, tiamina y, como medicamento estimulante, estricnina, dos a tres veces al día.

Profilaxis. Para evitar el botulismo tiene una gran importancia la tecnología correcta de la elaboración de los productos alimenticios en las empresas de la industria de la alimentación y, sobre todo, de las conservas de carne, pescados y verduras, así como del ahumado y de la salazón del pescado y la preparación de embutidos. Presentan grandes peligros los productos de pescado, de salazón o de ahumado de preparación casera, ya que, generalmente, se preparan sin observar las ordenanzas sanitarias.

Los peces capturados deben ser desprovistos, inmediatamente, de sus vísceras y colocados en el frigorífico. El transporte del pescado debe hacerse de acuerdo con el régimen térmico establecido, impidiendo su contaminación con tierra o con contenido intestinal. Las verduras deben ser lavadas cuidadosamente. Para hervir la carne o el pescado se recomienda hacerlo en pedazos pequeños, no permitiendo la conservación de productos (jamones, lomo) de gran peso y en muchas capas, preparando las conservas en porciones no superiores a 0,5 kg. Los clostridios del botulismo, que se conservan después de la esterilización, provocan el abombamiento de los envases, percibiéndose que el contenido de los mismos despide olor a grasa rancia. No debe permitirse, de ninguna manera, la venta de tales conservas, debiéndose retirarlas y someterlas a una investigación minuciosa. La salazón del pescado debe hacerse en una solución salina fuerte, cuya concentración no sea inferior al 10%. Las conservas se deben almacenar en lugar frío.

Dada la gran difusión del agente etiológico del botulismo en la Naturaleza, muchos autores recomiendan practicar la inmunización activa con anatoxina de las personas, los caballos y las vacas.

Gracias al mejoramiento ininterrumpido del estado material de la población, al perfeccionamiento de los procesos tecnológicos de fabricación y de conservación de los productos alimenticios, al cumplimiento de las ordenanzas sanitario-higiénicas y al severo control estatal y sanitario de la fabricación, conservación y venta de los productos alimenticios, en la URSS ha llegado a ser extraordinariamente rara esta afección.

Corinebacterias patógenas

A la familia de las Corynebacteriaceae, orden de las Eubacteriales, pertenecen las bacterias que poseen un engrosamiento en su terminación, lo que les da la forma de un alfiler: son los agentes etiológicos de la difteria (del griego diphthera-piel, membrana), los difteroides (corinebacterias no patógenas), las listerias y los Erysipelothrix.

AGENTE ETIOLOGICO DE LA DIFTERIA

El descubrimiento del agente etiológico de la difteria fue precedido de extensas investigaciones clínicas, anatomopatológicas, epidemiológicas y experimentales, que, en gran medida, prepararon el terreno para su hallazgo (E. Klebs, 1883), su aislamiento en cultivo puro (F. Löffler, 1884), la obtención de su toxina (E. Roux y A. Yersin, 1888), del suero antitóxico (E. Behring y S. Kitasato, 1890) y de la anatoxina diftérica (G. Ramon, 1923).

Morfología. Las corinebacterias diftéricas (del latín coryna-alfiler), son bastoncitos rectos o ligeramente encorvados, de 1 a 8 micras de longitud y de 0,3 a 0,8 micras de grosor. Son polimorfas y se colorean más intensamente por los polos (ver figs. 5 y 117,3), en los que se encuentran gránulos de volutina (granos de Babes-Ernst, metacromatina). En las corinebacterias diftéricas se pueden observar, frecuentemente, engrosamientos de sus terminaciones, semejantes a los de un alfiler; a veces se ven formas ramificadas, así como otras cortas, casi semejantes a cocos. En los frotis se disponen formando un ángulo, adoptando el aspecto de dedos separados. No forman esporas, cápsulas o flagelos. Son grampositivos.

Las corinebacterias diftéricas pueden transformarse en formas cocáceas, filamentosas, levuriformes y con aspecto piriforme (ver figs. 5—51). Al envejecer, el citoplasma de las corinebacterias diftéricas adquiere un aspecto de "piel de cabra", al colorearse irregularmente, en forma de bandas.

Cultivo. El agente etiológico de la difteria es aerobio o facultativamente aerobio, mostrando un crecimiento óptimo entre 34 y 37 °C (con límites extremos a 15 y 40 °C), con un pH del medio en-

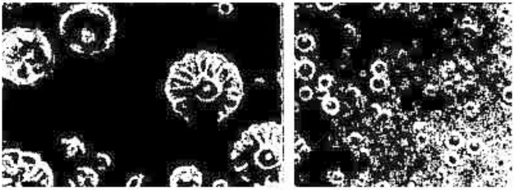


Fig. 113. Colonias de corinebacterias diftéricas:
a — gravis; *b* — mitis

tre 7,2 y 7,6. Se desarrolla bien en los medios que contienen proteínas (suero coagulado, agar-sangre, agar con suero), así como en el caldo glucosado. En el medio de Roux (suero equino coagulado) y en el medio de Löffler (3 partes de suero de buey, y una parte de caldo glucosado), las corinebacterias diftéricas se desarrollan en el transcurso de 16-18 horas. Su crecimiento recuerda una piel de chagrín. Las colonias no confluyen entre sí.

Por sus propiedades culturales y biológicas, las corinebacterias diftéricas se dividen en tres tipos: gravis, mitis e intermedius, que se diferencian entre sí por toda una serie de caracteres.

Las corinebacterias diftéricas del tipo gravis, cuando crecen en agar con telurito, que contenga sangre desfibrinada y telurito potásico, forma colonias grandes, rugosas (formas R), de aspecto de rosetas (fig. 113, *a*), de color gris o negro. Estas corinebacterias fermentan la dextrina, el almidón y el glucógeno; forman en el caldo una película superficial y un sedimento granuloso; son, generalmente, muy tóxicas y poseen una capacidad invasora muy pronunciada.

Las corinebacterias diftéricas del tipo mitis crecen en el agar con telurito en forma de colonias oscuras, lisas (formas S), de superficie brillante (fig. 113, *b*). No fermentan el almidón ni el glucógeno, fermentan la dextrina de manera inconstante, provocan la lisis de los eritrocitos de todas las especies de animales y, en el caldo, provocan la aparición de un enturbiamiento difuso. Los cultivos de este tipo son, por lo general, menos tóxicos e invasivos que los del tipo gravis.

Las corinebacterias diftéricas del tipo intermedius ocupan una posición intermedia, forman colonias diminutas (formas RS), de color negro en el agar con telurito; no fermentan el almidón ni el glucógeno y crecen en el caldo, con formación de enturbiamiento y de un precipitado granujiento.

Propiedades enzimáticas. Las corinebacterias diftéricas (de los 3 tipos) no coagulan la leche, no descomponen la urea, no forman

Denominación de la especie	Patogénesis para el hombre y algunos animales	Formación de exotoxina	Lisis de los eritrocitos de carnero	Formación de gránulos de volutina
Corynebacterium diphtheriae				
tipo gravis	+	+	±	+
tipo mitis	+	+	+	+
tipo intermedius	+	+	—	+
Corynebacterium pseudodiphthericum	—	—	—	— +
Corynebacterium xerosis	—	—	—	— +
Corynebacterium enzymicum	+	—	—	—
Corynebacterium pyogenes	—	+	+	—

indol, producen débilmente ácido sulfhídrico, reducen los nitratos a nitritos, así como el telurito potásico, a consecuencia de lo cual las colonias de corinebacterias diftéricas en agar con telurito se hacen negruzcas o grises. Las corinebacterias diftéricas fermentan la glucosa y la levulosa y, con menos constancia, también la galactosa, la maltosa, el almidón, la dextrina y la glicerina. Bajo la influencia de los factores del medio externo pierden la facultad de fermentar los hidratos de carbono.

Toxicogénesis. Las corinebacterias diftéricas producen en los cultivos en caldo una exotoxina potente, que, a dosis reducidas, provoca la intoxicación de los cobayos.

La toxina diftérica contiene una gran proporción de nitrógeno amínico libre, que desempeña la función de catalizador de las reacciones químicas en el organismo. Las cepas toxigénicas de las corinebacterias diftéricas se caracterizan por su actividad deshidrogenásica, mientras que las cepas no toxigénicas carecen de esta actividad.

La toxina diftérica no es estable, destruyéndose fácilmente bajo la influencia de la temperatura, de la luz y del oxígeno del aire. Es relativamente resistente a la acción de los ultrasonidos. Cuando

de la difteria y de los difteroides

Relación con respecto al oxígeno	Licuefacción de la gelatina	Fermentación de hidratos de carbono, urea y cistina						
		glucosa	maltosa	sacarosa	manita	almidón	urea	cistina
Aerobios facultativos	— — —	+ + +	+ + +	— — —	— — —	+ — —	— — —	+ + +
Aerobio	—	—	—	—	—	—	+	—
Aerobio facultativo	—	+	+	+	—	—	—	—
Lo mismo	+	+	+	+	—	—	?	
Lo mismo	+	+	+	+	—	—	—	

se agrega a la toxina 0,3 a 0,4% de formalina y se la mantiene, después, a la temperatura de 38-40°C, durante 3-4 semanas, se transforma en anatoxina, que posee una mayor estabilidad, respecto de las influencias físicas y químicas, que la toxina originaria.

Bajo la influencia de los fagos moderados de las bacterias del tipo gravis se produce, en muchos casos, una conversión lisogénica; en tales casos, las corinebacterias diftéricas del tipo mitis se hacen más toxigénicas.

Estructura antigénica. Mediante la reacción de aglutinación se ha demostrado la existencia de varios tipos serológicos entre los agentes etiológicos de la difteria. Existen datos acerca de la existencia de 57 serotipos entre las corinebacterias diftéricas; todos ellos elaboran toxinas, que no se diferencian entre sí y que se neurtalizan completamente con la antitoxina diftérica estandard. Muchos autores han demostrado la existencia, en las corinebacterias diftéricas, de antígenos proteínicos superficiales, termolábiles, tipoespecíficos (antígenos K) y antígenos polisacáridos somáticos, termostables, grupoespecíficos (antígenos O).

Clasificación. El género de las corinebacterias comprende especies patógenas y no patógenas para el hombre, que se reúnen, condicionalmente, en el grupo de los difteroides. La mayoría de estos últimos pertenece a los habitantes del medio exterior (agua, terreno, aire), aunque algunos son comensales del organismo humano. Entre los difteroides existen especies que son patógenas para los animales (Corynebacterium enzymicum). En la tabla 29 se exponen los caracteres diferenciales que separan las corinebacterias diftéricas de los difteroides. El criterio más importante para diferenciar las corinebacterias diftéricas de los difteroides es la toxicogénesis. No obstante, tampoco esta propiedad puede servir de carácter seguro para la diferenciación, ya que entre las corinebacterias diftéricas existen cepas que no producen exotoxinas, pero que son capaces de provocar la enfermedad en el hombre.

Resistencia. Las corinebacterias diftéricas son relativamente resistentes a la influencia perniciosa de los factores del medio externo. En el suero coagulado persisten vivas durante 1 año; a la temperatura ambiente de las habitaciones, 2 meses y, en los juguetes de los niños, algunos días. Las corinebacterias se conservan, durante bastante tiempo, en las seudomembranas de los enfermos diftéricos, sobre todo, si no se encuentran dichas membranas bajo la influencia de la luz; bajo la acción de temperaturas de 60°C y la de una solución de ácido fénico al 1% las corinebacterias mueren durante 10 minutos.

Patogenicidad para los animales. En condiciones naturales, los animales no enferman de difteria. Se han encontrado corinebracterias diftéricas virulentas en los caballos, las vacas y los perros. No obstante, el papel epidemiológico de los animales domésticos es poco importante.

Entre los animales de laboratorio, los más susceptibles son los cobayos y los conejos. Cuando se les inoculan cultivos o toxinas se presenta en ellos el cuadro de la toxicoinfección, con el desarrollo de inflamación, edema y necrosis en el lugar en que se practicó la inyección. Los órganos internos de los animales se encuentran hiperémicos, sobre todo las glándulas suprarrenales, en las que se observan hemorragias.

Patogénesis y enfermedad humana. La fuente de la infección la constituyen los enfermos de difteria y los portadores de gérmenes. La enfermedad se transmite por vía aérea, con las gotitas de saliva que expulsan los enfermos, así como también por intermedio del polvo. También es posible la transmisión a través de diversos objetos (juguetes, vasijas, libros, toallas, pañuelos, etc.), los productos alimenticios (leche, diferentes comidas frías y otras), contaminados con corinebacterias diftéricas.

En la epidemiología de la difteria desempeñan un gran papel los portadores de gérmenes. Por término medio, el número de portadores, entre los convalecientes y las personas sanas varía entre los límites de 3 y 5%.

Entre las diferentes épocas del año, la máxima morbilidad se observa en otoño, lo que se explica por el incremento del acúmulo de los niños en esta época y la disminución de la resistencia del organismo bajo la influencia de los enfriamientos.

En la patogénesis de la difteria juega un papel decisivo la exotoxina. Muchos investigadores han demostrado, que las corinebacterias diftéricas poseen la propiedad de elaborar hialuronidasa y penetrar en la sangre y en los tejidos de los enfermos y de los animales infectados, por lo que consideran la difteria como una toxicoinfección.

En la clínica y experimentalmente, se ha demostrado la influencia que ejercen sobre el desarrollo de la enfermedad los estafilococos y los estreptococos, que, en gran medida, incrementan la gravedad de la infección. En algunos casos, también las corinebacterias diftéricas no toxigénicas pueden provocar la difteria, lo mismo que las corinebacterias anaeróbicas. En la patogénesis de la difteria tiene cierta importancia el estado de susceptibilidad del organismo, incrementada con respecto a las corinebacterias diftéricas y los productos de su actividad vital.

En el hombre se forman seudomembranas con gran cantidad de corinebacterias diftéricas y otras bacterias, en el lugar por el que ha penetrado el agente etiológico de la enfermedad (paladar, fosas nasales, tráquea, conjuntiva ocular, piel, vulva, superficie de las heridas). La exotoxina producida genera necrosis e inflamación diftérica de las membranas mucosas o de la piel; cuando se absorbe, afecta a las células nerviosas, al miocardio y a los órganos parenquimatosos, condicionando las manifestaciones de una intoxicación generalizada grave.

Profundas alteraciones se presentan en el músculo cardíaco, los vasos, las glándulas suprarrenales y el sistema nervioso central y periférico.

Por la localización del proceso, la difteria se observa con la mayor frecuencia en las fauces y la laringe (crup diftérico) y a continuación, la difteria nasal. Se observa, con relativa rareza, la difteria de los ojos, de los oídos, de los órganos genitales y de la piel. La difteria de las fauces constituye más del 90% de todas las afecciones diftéricas, ocupando el segundo lugar la difteria nasal.

Inmunidad. La inmunidad contra la difteria depende, fundamentalmente, del contenido de antitoxina en la sangre. No obstante, no se debe excluir, en manera alguna, el papel determinado que juega el componente antibacteriano, relacionado con la fagocitosis y la presencia de opsoninas, aglutininas, precipitinas y substancias fijadoras del complemento. Por lo tanto, la inmunidad en la difteria tiene un carácter antiinfeccioso (antitóxico y antibacteriano).

Reacción de Schick. La presencia de antitoxina en la sangre de los niños se determina con ayuda de la reacción de Schick. Se inyecta, intracutáneamente, 1/50 de la Dlm de toxina para el cobayo a la dosis de 0,2 ml, en el antebrazo. Cuando la reacción es positiva, lo que muestra la falta de inmunidad, en el lugar de la inyección aparece, pasadas 24-48 horas, un enrojecimiento e hinchazón en una zona que abarca hasta 2 cm de diámetro. La reacción positiva aparece si no existe antitoxina o si su presencia, en el suero de la sangre, es inferior a 0,005 UA. La reacción de Schick negativa es en cierta medida, un indicador de la inmunidad contra la difteria.

La reacción de Schick suele ser negativa en el 80-90% de los casos en los recién nacidos, mientras que a la edad de 9-12 meses se hace ya positiva hasta en un 90%; a la edad de 16-17 años se incrementa de nuevo la proporción de reacciones negativas, hasta llegar a ser del 80%.

Los más susceptibles a la difteria son los niños a la edad de 1 a 4 años. En estos últimos años se percibe un incremento relativo de la morbilidad entre las personas de 15 y más años de edad.

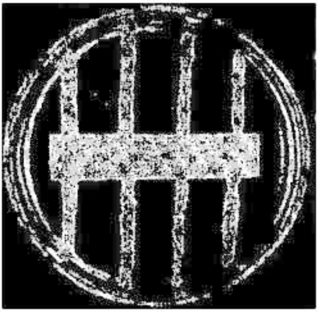
Después de haber padecido la difteria queda una inmunidad menos firme que la que se observa en otras enfermedades de la edad infantil (sarampión, tos ferina). En un 6-7% de los casos se observa la repetición de la enfermedad diftérica.

Diagnóstico de laboratorio. Se investigan las secreciones del istmo de las fauces, de las fosas nasales, a veces, de la vulva, de las conjuntivas oculares y de la piel, que se recogen con un tapón de algodón.

El material, destinado a la investigación, se siembra en medios especiales, tales como el suero coagulado, el medio de Clauberg II, agar-sangre con telurito, agar-suero con telurito y otros. Transcurridas 12-24-48 horas de cultivo, se llevan a cabo investigaciones microscópicas de frotis. De acuerdo con los resultados obtenidos, se da una respuesta previa.

Las corinebacterias diftéricas no son siempre típicas. En muchos casos, el agente etiológico de la afección adquiere la forma de bastones cortos, dispuestos no en ángulo, sino desordenadamente, mostrando un aspecto granujiento poco acentuado. Se cometen errores, sobre todo, cuando el investigador se limita a hacer el examen microscópico. Pueden considerarse, erróneamente, como bacterias diftéricas, otras especies bacterianas o de corinebacterias no patógenas, que posean una morfología semejante a la de las diftéricas. Además, la formación de granos de volutina no ocurre siempre, por lo que este carácter no puede ser considerado de valor en todos los casos. De aquí que, en la actualidad, el diagnóstico de laboratorio de la difteria se lleve a cabo mediante la obtención de cultivos puros y la identificación de los gérmenes, de acuerdo con sus caracteres culturales, bioquímicos, serológicos y toxigénicos.

Fig. 114. Formación de precipitados por los cultivos toxigénicos de corinebacterias diftéricas



La diferenciación de las cepas de corinebacterias diftéricas toxigénicas y no toxigénicas se hace, bien por medio de la inoculación subcutánea o intracutánea a los cobayos, bien por el medio de precipitación en el agar. Este último método es relativamente asequible y puede efectuarse en cualquier laboratorio. Este se basa en la propiedad que tiene la toxina diftérica de combinarse con la antitoxina, dando lugar a la formación de un precipitado en forma de arcos de flecha (fig. 114) que coinciden entre sí, mientras que los precipitados, formados por las cepas no toxigénicas y las toxigénicas, se cruzan, pero sin coincidir entre sí.

En calidad de método auxiliar y retrospectivo se emplea la reacción de aglutinación con el suero de los enfermos (parecida a la reacción de Widal), que se lleva a cabo con cinco tipos serológicos de corinebacterias diftéricas; se considera positiva la reacción, cuando se obtienen precipitados a diluciones de suero de 1:50 a 1:100, por lo menos.

Tratamiento. Según las indicaciones del médico, se inyectan al enfermo de 10.000 a 50.000 UA de suero antitóxico, cuando se trata de casos de mediana gravedad, y de 100.000 a 250.000 UA, en los casos graves, al mismo tiempo que se administra clortetraciclina, penicilina, estreptomicina, oxitetraciclina, eritromicina, preparados del grupo de las sulfamidas y tónicos cardíacos. Con el fin de incrementar el estado inmunobiológico del organismo —la elaboración de la propia antitoxina— se recomienda inyectar anatoxina diftérica a dosis determinadas.

Para lograr el saneamiento de los portadores de gérmenes, se administran antibióticos. Se obtienen buenos resultados con el empleo de la tetraciclina, la eritromicina y la oxitetraciclina, en combinación con la vitamina C.

Profilaxis. Las medidas antiepidémicas generales consisten en el diagnóstico precoz, la inmediata hospitalización, la desinfección perfecta de los locales y de los objetos, el descubrimiento de los portadores de gérmenes y la realización sistemática de una propaganda sanitaria educadora.

La profilaxis específica se lleva a cabo mediante la inmunización activa. Existen diversos preparados que se emplean para la profilaxis específica contra la difteria: la vacuna tosferina diftérica; la anatoxina purificada, adsorbida; la vacuna tos ferina-difteria-tetánica; la vacuna difteria-tos ferina-escarlatinosa, la anatoxina asociada de difteria y tétanos. Todos estos preparados se emplean siguiendo las instrucciones correspondientes.

Hay que tener en cuenta, que no todos los niños vacunados adquieren la inmunidad contra la difteria. Por término medio, un 5-10% de los niños inmunizados continúan siendo susceptibles, son refractarios (es decir, que carecen de la capacidad de elaborar anticuerpos bajo la influencia de la inmunización). Se admite, que la causa de ello consiste en el estado de agammaglobulinemia, de hipogammaglobulinemia o de tolerancia.

En los casos en que no se pueda prestar una observación médica a todas las personas que hayan sufrido contactos con enfermos, se les inyecta, con fines profilácticos, de 1.000 a 3.000 UA de suero antitóxico, intramuscularmente. En estos casos, se lleva a cabo, simultáneamente, la inmunización con anatoxina.

Gracias a la introducción de la inmunización obligatoria contra la difteria, se han obtenido grandes éxitos en la lucha contra esta grave infección infantil. Se ha planteado la tarea de liquidar totalmente la difteria en los próximos años.

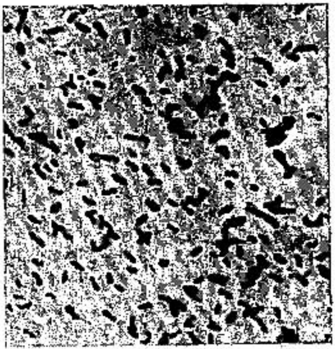
LISTERIAS

La bacteria de la listerelosis (Listeria monocytogenes) fue descubierta en 1926 por E. Murray y denominada en 1940, por G. Pirie, Listeria, en honor a D. Lister.

Morfología. Las listerias son unas bacterias diminutas (ver fig. 115), con una longitud de 0,5 a 2,0 micras y un grosor de 0,4-0,5 micras. Son móviles, con flagelos polares, están ligeramente encorvadas y son grampositivas. Se colocan aisladamente o en parejas. En los frotis, obtenidos de órganos, no es raro que estén colocadas formando ángulos, adoptando el aspecto de una V, a veces, en cadenas. No forman cápsulas ni esporas.

Cultivo. Las listerias son aerobias facultativas, poco exigentes y crecen a 37 °C (límites entre 2,5 y 59 °C) en los medios usuales, con un pH de 7,0 a 7,2. En los medios sólidos, nutritivos, crecen en forma de colonias pequeñas, brillantes, lisas, aplastadas, de color blanquecino, con tonalidades de madreperla; en el agar con hígado adquieren las colonias una consistencia mucosa. En el

Fig. 115. Listerias



caldo, las listerias provocan un ligero enturbiamiento del medio, con formación de sedimento de aspecto mucoso. En el agar-sangre se forma, alrededor de las colonias, una estrecha zona de hemólisis.

Las listerias forman variedades resistentes a los antibióticos, así como a otras variantes, que son dependientes de la presencia de estas substancias. Las listerias, que crecen en forma S, se caracterizan por su fagolisabilidad. Las formas R son fagorresistentes. Con ayuda de la fagólisis se ha demostrado la existencia de 8 fagotipos.

Propiedades enzimáticas. Las listerias enrojecen la leche con tornasol, pero no la coagulan. No liberan indol ni ácido sulfhídrico, no reducen los nitratos a nitritos y tampoco provocan la licuefacción de la gelatina. Las listerias fermentan la glucosa, la levulosa y la trehalosa con formación de ácidos, pero sin desprendimiento de gas; fermentan, lentamente y de manera inconstante, la maltosa, la lactosa, la sacarosa, la dextrina, la salicina, la ramnosa y el almidón soluble.

Toxicogénesis. Las listerias no producen ninguna toxina soluble (exotoxina). Al desintegrarse las células bacterianas se libera una endotoxina, que es la que condiciona las alteraciones características que se observan en la listerelosis de las personas y de los animales.

Estructura antigénica y clasificación. Existen dos serotipos de listerias: el "de los roedores" y el "de los rumiantes". El primer serotipo fue aislado de los roedores y es el que está más difundido. El segundo serotipo fue aislado del ganado vacuno. No obstante, tanto uno como el otro tipo, se han aislado también de otros mamíferos, de las aves y del hombre, por lo que esta clasificación tiene, únicamente, una importancia relativa. Los serotipos fundamentales tienen un antígeno somático (O) y otro flagelar (H). En el antígeno somático O se encuentran 4 antígenos termostables (I, II, IV y V) y un antígeno variable (III). En el antígeno H (flagelar) se encuentran los antígenos, A, B, C y D, que se destruyen por la acción de la formalina.

Resistencia. Las listerias son resistentes a los factores del medio circundante. En estado de desecación conservan sus propiedades patógenas durante un período de 7 años. También resisten a la congelación. Resisten temperaturas de 55°C durante una hora y de 58°C durante 30 minutos. Por la ebullición sucumben en el término de 3 minutes; bajo la temperatura de 70°C, en 20 minutos. Las soluciones de formalina al 1 y al 0,5%, lo mismo que la solución de ácido fénico al 5% y otras substancias desinfectantes ejercen sobre ellos una acción mortal.

Patogenicidad para los animales. En condiciones naturales, enferman de listerelosis el ganado vacuno, el ganado cabrío y lanar, los caballos, los cerdos, los conejos, las gallinas y las palomas. Se encuentra esta enfermedad entre los ratones caseros y de campo, así como entre las ratas salvajes, los que, verosímilmente, sirven de reservorio fundamental del agente etiológico de la enfermedad en las condiciones naturales.

Entre los animales experimentales, los más susceptibles son los conejos, los cobayos y los ratones; practicando la inoculación intracerebral a estos animales, se produce una sepsis, que les provoca la muerte en el transcurso de 1 a 4 días. En los casos en que la enfermedad adopta un curso prolongado, se desarrolla la meningoencefalitis. Los animales de laboratorio enferman, también, cuando se les inocula subcutánea, intramuscular o intranasalmente.

Patogénesis y enfermedad del hombre. La listerelosis es una zoonosis. El hombre enferma al contagiarse de los ratones, los cerdos o los caballos enfermos. Los más peligrosos para el hombre son los productos de carne, procedentes de cerdos enfermos de listerelosis. También es posible contraer la enfermedad por la picadura de las garrapatas, en los focos enzoóticos de listerelosis. El agente etiológico penetra en el organismo a través de los tegumentos cutáneos lesionados, así como a través de las mucosas de la boca, la faringe, las conjuntivas y el tracto digestivo. La enfermedad se caracteriza por una sepsis (aguda y crónica), así como por manifestaciones de meningoencefalitis, que, generalmente, termina fatalmente, sobre todo, si se trata de niños recién nacidos o de enfermos con traumatismos cerebrales. En las fauces se observan procesos inflamatorios y, a veces, aparecen erupciones cutáneas. Junto a casos clínicos graves, se observan otros de formas clínicas leves y, también, de portadores de gérmenes.

En la patogénesis de la listerelosis se concede una gran importancia a la saturación de todo el organismo o de algunos de sus tejidos y órganos con las endotoxinas del agente etiológico de la enfermedad, que se multiplica intensamente en el organismo de las personas y de los animales infectados.

En un grado máximo se afectan el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, el corazón, el sistema nervioso central, las meninges, el útero y los órganos internos de los recién nacidos.

En el hombre, las formas fundamentales de listerelosis son la angino-séptica y la nerviosa. La primera suele terminarse con la curación. Pero, en muchos casos, tanto en la primera, como en la segunda forma, la enfermedad es mortal. Además de las formas fundamentales indicadas, en el hombre se observan casos de formas séptico-granulomatosas (en los fetos y en los recién nacidos) y formas óculo-glandulares.

Inmunidad. En los animales que han sufrido la listerelosis se desarrolla una inmunidad, a pesar de la existencia de reservorios del agente etiológico (ratas y garrapatas infectadas). La inmunidad, que se produce en el hombre, está insuficientemente estudiada; en la sangre de los enfermos se encuentran aglutininas, precipitinas y anticuerpos fijadores del complemento, que en las experiencias llevadas a cabo en el laboratorio, no muestran propiedades antibacterianas. El suero hiperinmune no posee propiedades curativas. El aumento del título de los anticuerpos se emplea con fines de diagnóstico de laboratorio.

Diagnóstico de laboratorio. Este diagnóstico se lleva a cabo mediante el aislamiento de cultivo de listerias de la sangre de los enfermos. Cuando se investigan los cadáveres, para hacer las siembras, se toma tejido cerebral, trozos de hígado o de bazo. El cultivo proporciona mejores resultados, si se hace en caldo con suero y glucosa. Además, hay que inocular animales de laboratorio.

El método serológico de diagnóstico consiste en hacer la reacción de aglutinación, que es positiva cuando se produce con diluciones de suero entre 1:250 y 1:5.000. También se emplea la reacción de precipitación y la de fijación del complemento.

Al hacerse la identificación de las listerias es indispensable hacer su diferenciación con respecto al agente etiológico de la erisipela de los cerdos, que, a diferencia del de la listerelosis es inmóvil, no fermenta la salicina y no es patógeno para los cobayos. Por su estructura antigénica ambos microorganismos son diferentes uno de otro, poseyendo antígenos rigurosamente específicos.

Tratamiento. El tratamiento se hace con remedios sintomáticos y con preparados antibacterianos del grupo de las tetraciclinas y las sulfamidas.

Profilaxis. La profilaxis se basa en la realización de medidas sanitario-higiénicas generales, junto con el servicio veterinario, el control de laboratorio de la carne, destinada a la venta, la vigilancia sistemática del estado de los animales domésticos, el descubrimiento oportuno de la presencia de enzootias entre los roedores y la defensa de los animales domésticos contra su infección por los roedores.

AGENTE ETIOLOGICO DEL ERISIPELOIDE

La bacteria del erisipeloide (Erysipelothrix insidiosa) fue aislada en 1884-1886 por F. Rosenbach de la piel de los enfermos.

Morfología. La bacteria tiene la forma de un bastoncillo delgado, *recto o ligeramente encorvado (fig. 116), polimorfo, grampositivo*, inmóvil, que no forma esporas ni cápsulas. Tiene dimensiones de 0,5 a 2,5 micras de longitud y de 0,2 a 0,4 micras de grosor.

Cultivos. Las bacterias del erisipeloide se desarrollan bien en los medios nutritivos usuales, a un pH de 7,4 a 7,8 y una temperatura de 37°C (con límites extremos de 16 y 41°C). Son *aerobias* facultativas. Al cultivarlas en medios sólidos, aparece, pasadas 24 horas, un tenue desarrollo, bajo la forma de pequeñas colonias transparentes. En el agar semilíquido crecen con más intensidad. En caldo forman un enturbiamiento homogéneo y un precipitado que, cuando se agita, se levanta en forma de nube. Agregando glucosa o suero, se intensifica el desarrollo. En la gelatina, las colonias se desarrollan de manera sumamente característica, formando prolongaciones, con ramificaciones muy delicadas. En la gelatina en placas, el crecimiento de las colonias suele ser de dos tipos: 1) semejantes a una mancha turbia y 2) bajo la forma de rizos entrelazados. En el agar, las bacterias disocian en formas S y R.

Propiedades enzimáticas. El *agente del erisipeloide* no licueface la gelatina, no coagula la leche y fermenta la

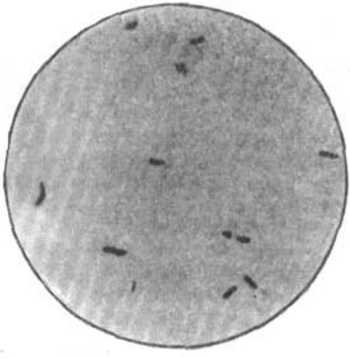


Fig. 116. Erysipelothrix insidiosa

lactosa, la glucosa, la levulosa y la galactosa, con formación de ácidos. Las propiedades bioquímicas son extraordinariamente variables.

Toxicogénesis. No forman exotoxina. La enfermedad tiene un carácter predominantemente séptico y alérgico.

Estructura antigénica y clasificación. El agente etiológico del erisipeloide contiene dos antígenos: uno termolábil de grupo y otro termostable específico. Algunos autores distinguen dos tipos: A y B. El tipo B es menos virulento que el tipo A. Inmunizando a los animales con el tipo B se forman anticuerpos contra ambos tipos. El tipo A se distingue por su especificidad más pronunciada, dando lugar a la producción de anticuerpos tipo-específicos.

Resistencia. Las bacterias del erisipeloide son relativamente resistentes, persisten vivas durante el invierno en el terreno y conservan su vitalidad, durante meses enteros, en los productos alimenticios, incluso en las salazones y ahumados. Mediante el calentamiento a 80°C sucumben en 30-45 minutos, siendo extraordinariamente sensibles a las radiaciones ultravioletas y a la penicilina.

Patogenicidad para los animales. Las bacterias del erisipeloide son patógenas para los cerdos, sobre todo, para los jóvenes, en los que provocan una erisipela, y para los ratones, en los que origina una septicemia. Existen indicaciones de que también enferman de erisipeloide los corderos, las gallinas, los patos, los pavos, las palomas, los gorriones y otras aves. De erisipeloide enferman también los cobayos y los conejos.

Patogénesis y enfermedad humana. La fuente de infección son los cerdos y los ratones enfermos, los pescados contaminados, los cadáveres putrefactos de animales, los productos alimenticios, el terreno, el agua, etc. El agente etiológico del erisipeloide está muy extendido en la Naturaleza. Entre los cerdos sanos hay un 50% que son portadores.

Se inoculan más frecuentemente las personas que han tenido contacto con la carne de cerdo infectada, de ganado vacuno o de pescados. Desempeñan un gran papel epidemiológico las ratas y los ratones, que pueden infectarse a sí mismos y contaminar los productos alimenticios, el agua y los objetos. En el erisipeloide, bajo la influencia de las endotoxinas bacterianas, tiene lugar la perturbación del tono de los vasos, con incremento de la permeabilidad de los capilares, al mismo tiempo que se observa un engrosamiento varicoso de las fibras nerviosas. En la patogénesis del erisipeloide juegan un papel predisponente algunos factores: el enfriamiento de las manos y la sensibilización prolongada de la piel por substancias heterógenas.

Inmunidad. El erisipeloide termina, por regla general, por la curación, que se logra ver aparecer muy pronto, cuando se administra suero antierisipeloide y penicilina.

Diagnóstico de laboratorio. Este se lleva a cabo con ayuda de la investigación microscópica de los frotis, practicados con secreciones de la zona inflamada. También se aíslan cultivos puros y se determina su patogenecidad, mediante su inoculación a palomas, en el músculo pectoral, y a los ratones, subcutáneamente. Los animales inoculados mueren a los 3-5 días. Con fines diagnósticos diferenciales de la erisipela de los cerdos, se emplea la reacción de aglutinación.

Tratamiento. Se emplea el suero inmune y los antibióticos (penicilina y otros).

Profilaxis. Las medidas preventivas consisten en hacer precozmente el diagnóstico de los cerdos enfermos, la desratización sistemática, la limpieza del territorio y el cumplimiento del régimen sanitario, cuando se trata de la conservación y transporte de los productos de la carne y del pescado. Para la profilaxis, tiene una gran importancia la vigilancia de los embalses, de los ríos, los lagos y las orillas de los mares, el cumplimiento de las reglas de higiene personal, cuando se trabaja con animales, que se sospecha que han podido enfermar de la erisipela del cerdo.

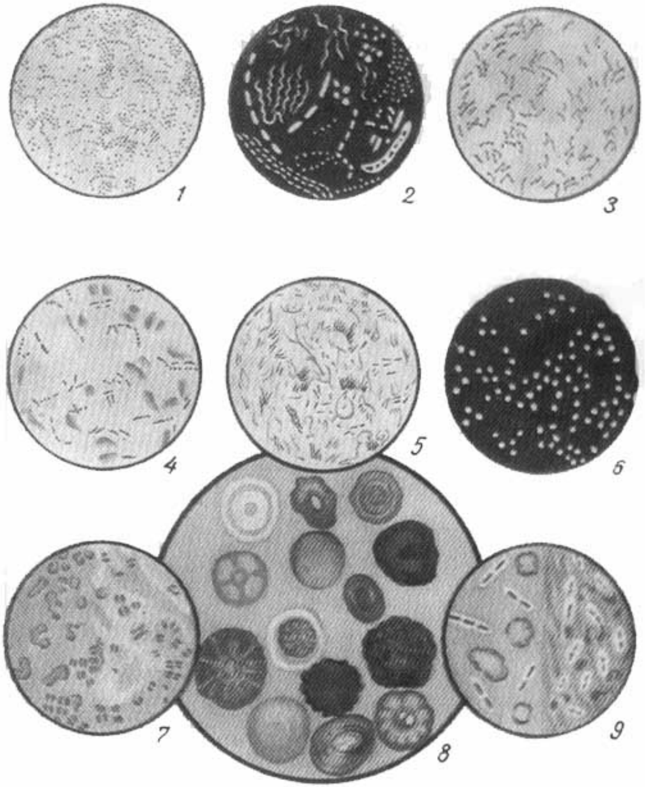


Fig. 117.

1 — estafilococos y brucelas, teñidos por el método de Gram; 2 — microorganismos de la cavidad bucal, vistos en una preparación por el método de Burri; 3 — corinebacterias, diftéricas, teñidas por el método de Neisser; 4 — micobacterias tuberculosas, teñidas por al método de Ziehl-Neelsen; 5 — micobacterias de la lepra, teñidas por el método de Ziehl-Neelsen; 6 — colonias de fotobacterias, fotografiadas con su propia luz; 7 — gonococos, teñidos con azul de metileno; 8 — colonias de bacterias pigmentadas; 9 — bacilos de la pústula maligna y neumococos con sus cápsulas (métodos de revelación negativa)

Micobacterias patógenas

Al género Mycobacterium, familia de las Mycobacteriaceae y orden Actinomycetales, pertenecen las bacterias que se caracterizan por su capacidad de ramificarse y ser resistentes a los ácidos, los álcalis y el alcohol.

En el género de las micobacterias están comprendidos los agentes de la tuberculosis, de la lepra y toda una serie de saprófitos acidorresistentes (ver tabla № 30), que se encuentran en los organismos de los animales poiquilotermos, en diferentes cereales, en el terreno, en el estiércol, en la leche, en la manteca, etc.

AGENTE DE LA TUBERCULOSIS

La micobacteria tuberculosa (Mycobacterium tuberculosis) humana fue descubierta en 1882 por R. Koch, que estudió, también, las cuestiones de patogénesis e inmunidad de esta afección. Debe considerarse como un gran acontecimiento la obtención, en 1919, por A. Calmette y A. Guérin, de una vacuna viva contra la tuberculosis, con ayuda de la cual ha sido posible llevar a cabo una amplia profilaxis contra esta enfermedad. La introducción en la clínica del empleo de la estreptomicina, la ftivazida, la isoniazida, el ácido paraaminosalicílico y otros preparados, ha puesto en manos de los médicos modernos remedios potentes para luchar contra la tuberculosis.

Morfología. Las micobacterias de la tuberculosis son unos bastoncitos delgados, rectos o ligeramente encorvados, de una longitud de 0,5 a 4 micras y de un grosor de 0,3 micras. Presentan a veces un abultamiento en sus extremidades, son inmóviles, grampositivas, polimorfas, no originando cápsulas ni esporas. Estas micobacterias se colorean mal con los métodos usuales (fig. 117, 4), pero se colorean bien por el método de Ziehl-Neelsen.

Se han encontrado formas bacilares, filamentosas, ramificadas, granulosas, cocáceas y filtrables (fig. 118).

I. Mechnikov y V. Kedrovski encontraron en los cultivos formas semejantes a los actinomicetos.

A. Fontes y otros demostraron la existencia de formas filtrables de micobacterias tuberculosas, que, al ser inyectadas en el or-

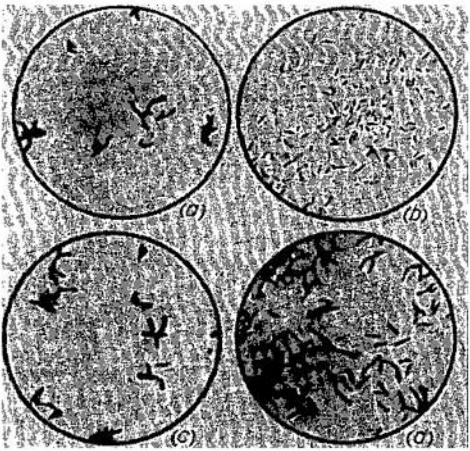


Fig. 118. Micobacterias tuberculosas:

a, c — formas ramificadas; *b* — formas bastonadas; *d* — forma granujienta

ganismo de los cobayos, se transforman en acidorresistentes, visibles con el microscopio óptico. Se ha demostrado también la existencia de formas G, "abacilares", que se desarrollan, en la mayoría de los casos, en condiciones desfavorables.

Con el microscopio electrónico se ha demostrado la presencia de gránulos y vacuolas en las terminaciones de las micobacterias. El citoplasma de los cultivos jóvenes es homogéneo, mientras que en las micobacterias de cultivos viejos es granuloso, La acidorresistencia se explica por la presencia, en las micobacterias, de ácido micólico y de lípidos.

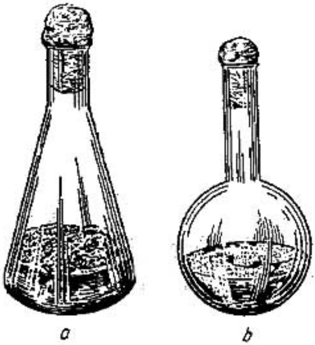
Los lípidos de las micobacterias tuberculosas constan de tres fracciones: 1) fosfatídica, soluble en éter; 2) grasa, soluble en éter y acetona; 3) cérica, soluble en cloroformo y éter.

Entre las micobacterias tuberculosas hay formas granulosas sensibles a los ácidos, que se colorean fácilmente por el método de Gram en color violeta: son los gránulos de Much. Hay también fragmentos acidorresistentes de micobacterias tuberculosas: los "fragmentos" de Spengler.

Cultivo. Las micobacterias tuberculosas crecen en medios electivos: el suero coagulado, el agar glicerinado, la patata glicerinada, el caldo glicerinado y los medios de huevo (Petrov, Petragnani, Dorset, Loewenstein, Lubenau, Vinogradov y otros). Se les puede cultivar en el medio sintético de Sauton, que contiene as-

Fig. 119. Crecimiento de las micobacterias tuberculosas en agar glicerinado:

a — especie humana; b — especie bovina



paragina, glicerina, citrato ferroso, fosfato potásico y otras substancias.

Las micobacterias tuberculosas exigen determinadas concentraciones de vitaminas (biotina, ácido nicotínico, riboflavina y otras). En el agar con 2-3 % de glicerina aparece un crecimiento, casi imperceptible, a los 8-10 días de haberse practicado la siembra y, pasadas de 2 a 3 semanas, se forma una película seca, de color débilmente amarilla. Mejor y más rápidamente (en 6-8 días) se desarrollan las micobacterias tuberculosas en el medio de huevo de Petrov, que consta de yema de huevo, de extracto de carne, agar, glicerina y violeta de genciana.

En el caldo de carne con peptona y 4-5% de glicerina, las micobacterias tuberculosas forman una película fina, delicada, que progresivamente se va engrosando y se hace frágil (fig. 119), adquiriendo un aspecto rugoso y granujiento, de coloración amarillenta, mientras que el caldo queda transparente.

El agente etiológico de la tuberculosis se cultiva con éxito por el método de los microcultivos de Pryce y por el método en profundidad de Shkolnikova en sangre citratada de conejo o de carnero. El creoimiento aparece al 3^{er}, 6° día.

Para cultivar las micobacterias de la tuberculosis se emplean en los laboratorios especializados los medios sintéticos y semisintéticos.

La micobacteria tuberculosa es aerobia, tiene su óptimo de crecimiento a 37°C, con temperaturas límite de 24 y 42°C y una reacción casi neutra del médio (pH 6,8-7,2), pero puede observarse crecimiento también entre los límites de un pH de 6,0 a 8,0.

Las micobacterias tuberculosas disocian de las formas R típicas a las formas atípicas S. Algunas cepas en los cultivos viejos elaboran un pigmento amarillo.

Propiedades enzimáticas. En las micobacterias tuberculosas se han encontrado fermentos proteolíticos, que desintegran las proteínas, tanto en medio ácido, como en medio alcalino. También contienen deshidrasas, que fermentan los aminoácidos, alcoholes, glicerina y muchos hidratos de carbono. Las micobacterias tuberculosas poseen capacidades reductoras (reducen las sales del ácido telúrico, como el telurito potásico); desintegran los aceites de oliva, de ricino y otros; producen lecitinasa y glicerofosfatasa, ureasa, que desintegran la lecitina, los fosfátidos y la urea.

Toxicogénesis. Las micobacterias tuberculosas no producen exotoxinas, pero poseen substancias tóxicas, que se liberan al desintegrarse las células bacterianas.

En 1890, R. Koch obtuvo de las micobacterias tuberculosas una substancia, la "tuberculina". Existen diversos preparados de tuberculina. La "antigua" tuberculina de Koch consiste en un cultivo de 5 a 6 semanas en caldo glicerinado, esterilizado al vapor fluyente (100°C), durante 30 minutos, evaporado después a 70°C, hasta reducirlo a una décima parte de su volumen original, y filtrado, finalmente, a través de una bujía de porcelana. La tuberculina "nueva" de Koch consta de micobacterias tuberculosas desecadas y mezcladas en el mortero con glicerina al 50%, hasta obtener una masa homogénea. Se ha obtenido tuberculina con micobacterias tuberculosas de tipo bovino, que contienen proteínas, ácidos grasos, lípidos, grasas neutras y un alcohol cristalizado. Además, existen vacunas desprovistas de impurezas, como la PPD (Purified Protein Derivative) y la PT (Purified Tuberculina).

La tuberculina es tóxica para los cobayos enfermos de tuberculosis (el 50% de los animales enfermos sucumben por la inyección de 0,1 ml de preparado estandard). En los cobayos sanos, la tuberculina, en pequeñas dosis, no provoca alteraciones de ninguna clase.

Aún no se ha determinado con exactitud la composición química de las micobacterias tuberculosas. Se sabe, que la toxina de las micobacterias tuberculosas consta de substancias proteínicas (albúminas y nucleoproteidos). De las micobacterias tuberculosas virulentas se han aislado fosfátidos, que tienen la propiedad de provocar alteraciones características en los conejos. La máxima actividad la tiene el ácido ftiónico.

Por ebullición en aceite de vaselina se han obtenido de las micobacterias tuberculosas substancias extraordinarimente tóxicas, que, a las dosis de milésimas de miligramo, provocan la muerte de los cobayos.

Las micobacterias virulentas, a diferencia de las formas avirulentas contienen gran cantidad de substancias lípido-polisacáridas.

Estructura antigénica. Mediante el empleo de las reacciones de aglutinación y de fijación del complemento, se ha demostrado que entre las micobacterias existen diversas especies: micobacterias de los mamíferos (hombre, ganado vacuno, roedores); micobacterias de las aves; de los animales poiquilotermos y saprófitos. La especie humana no se diferencia serológicamente de las especies bovina o murina. Los antígenos de las micobacterias condicionan la génesis de concentraciones bajas de aglutininas, opsoninas, precipitinas y de anticuerpos fijadores del complemento. Se considera que la tuberculina constituye un antígeno peculiar (hapteno). Algunos autores la consideran como un compuesto de elevado peso molecular, otros estiman que es un lípido y hay quien cree que se trata de substancias de peso molecular reducido. Sin embargo, aún no se ha determinado cuál de los antígenos de las micobacterias tuberculosas condiciona la producción de la inmunidad. Unicamente la tuberculina de elevado peso molecular puede ser considerada como un antígeno completo, capaz de provocar la formación de los anticuerpos correspondientes.

Las micobacterias tuberculosas y la tuberculina poseen propiedades de alergenos y, al actuar sobre el organismo infectado de tuberculosis, provocan las reacciones local, focal y general.

Según los datos de numerosos investigadores, el antígeno de las micobacterias tuberculosas contiene proteínas, lípidos y, fundamentalmente, fosfátidos y lipopolisacáridos. En experimentos llevados a cabo en animales, se ha demostrado, que los complejos lípido-polisacárido-proteínicos defienden al organismo contra la infección con micobacterias tuberculosas.

La tuberculina se emplea ampliamente para la realización de las pruebas alérgicas: las reacciones de Pirquet y de Mantoux en el hombre, las de Koch y Calmette en los animales. Con ayuda de estas pruebas se determina el grado de infección provocada por las micobacterias tuberculosas.

Clasificación de las micobacterias. La clasificación de las micobacterias tuberculosas patógenas para el hombre, el ganado vacuno, los roedores y las aves, se da en la tabla № 30. Existen también micobacterias de los animales poiquilotermos y saprófitos acidorresistentes.

Aparte de las especies fundamentales, existen micobacterias acidorresistentes atípicas (paratuberculosas), que, como suponen algunos investigadores, son mutantes o variedades de micobacterias tuberculosas, que se han formado en el organismo de los enfermos, bajo la influencia del tratamiento antibacteriano y de los mecanismos defensores del macroorganismo infectado. Se las divide en tres grupos: 1) fotocromógenas, que se aíslan, predominantemente, de los enfermos durante la enfermedad, forman un pigmento amarillo limón en los cultivos bajo la acción de la luz, pero no lo forman, si se le cultiva en la oscuridad; son polimorfas, poco virulentas para los cobayos y virulentas para los ratones, si se les inocula intravenosamente; 2) no fotocromógenas, de color blanco, grisáceo o amarillento; estos pigmentos se forman independientemente de la acción de la luz. Estas especies son resistentes al ácido

Tabla 30

Característica general de las micobacterias patógenas

Denominación	Morfología de las bacterias	Forma de las colonias	Rapidez de crecimiento en días	Temperatura óptima de crecimiento
Mycobacterium tuberculosis	Delgadas, granulosas, ligeramente encorvadas	Arrugadas, aplastadas, patógenas en la forma R	15—20	37—37,5° C
Mycobacterium bovis	Pequeñas, gruesas	Lisas, semiesféricas, pequeñas, patógenas en la forma S (o en la R)	25—30	37—37,5° C
Mycobacterium microti	Delgadas, polimorfas	Arrugadas, patógenas en la forma R	30—40	37° C
Mycobacterium avium	Delgadas, granulosas	Lisas, semiesféricas, patógenas en la forma S	10—20	41—42° C (45°)
Mycobacterium paratuberculosis	Pequeñas, gruesas, polimorfas, segmentadas	Incoloras, amarillo-anaranjadas, rugosas, secas, patógenas en la forma R	40—60	38,5° C
Mycobacterium leprae	Delgadas, granulosas, rectas	—	—	—
Mycobacterium lepraemurium	Delgadas, largas	No crecen en los medios artificiales		

paraaminosalicílico y no son virulentas para los cobayos ni los conejos, pero son patógenas para los ratones y los hámsters; 3) escotocromógenas, que forman pigmento al ser cultivadas en la oscuridad, coloreándose en tonos anaranjados intensos; son más resistentes a los preparados antibacterianos que las micobacterias tuberculosas típicas.

Resistencia. En comparación con otras bacterias, que no forman esporas, las micobacterias tuberculosas son más resistentes a la influencia de los factores del medio externo. Su resistencia depende del elevado contenido en lípidos que tienen las células (25-40%).

En el agua corriente las micobacterias tuberculosas se conservan durante más de un año; en el terreno y en el estiércol hasta 6 meses; en las hojas de los libros más de 3 meses; en los esputos desecados 2 meses; en el agua destilada algunas semanas y en el jugo gástrico 6 horas. En la solución de ácido fénico al 5% sucumben al cabo de 6 horas. Estas micobacterias se inactivan a la temperatura de 100-120°C y son sensibles a la luz solar.

Patogenicidad para los animales. La tuberculosis es una enfermedad que está muy extendida entre el ganado vacuno, las aves de corral y otros animales; más raramente enferman los cerdos y el ganado cabrío y lanar.

Respecto a la micobacteria tuberculosa de tipo humano, son bastante resistentes el ganado vacuno y el lanar y cabrío, mientras que son muy sensibles los cobayos, cuya inoculación conduce a una infección generalizada, que produce la muerte de los animales. Cuando se inoculan los conejos, se provoca una tuberculosis crónica de los mismos.

La micobacteria tuberculosa de tipo bovino es patógena para muchas especies de mamíferos domésticos (vacas, cabras, ovejas, cerdos, caballos, gatos y perros) y salvajes. Los conejos y los cobayos inoculados contraen una tuberculosis aguda, que siempre termina mortalmente.

El ganado vacuno y, menos frecuentemente, el cabrío y el lanar, pueden enfermar de paratuberculosis (enteritis hipertrófica, crónica, específica), que es producida por el Mycobacterium paratuberculosis. La enfermedad se caracteriza por un período latente, prolongado, por su curso crónico, con manifestaciones de dispepsia intestinal y diarreas. Los animales mueren a consecuencia de la emaciación. La paratuberculosis adopta, en ocasiones, un carácter epizoótico.

El tipo aviario de la micobacteria tuberculosa provoca la enfermedad, en condiciones naturales, en las gallinas, los pavos, las pintadas, los pavos reales, los faisanes, las palomas y las palmípedas. En las condiciones naturales también pueden contagiarse de tuberculosis de tipo aviario y enfermar algunos animales domésticos (caballos, cerdos, cabras y, más raramente, el ganado vacuno), así como también, en algunos casos, las personas.

Entre los animales de laboratorio, son muy susceptibles al tipo aviario de tuberculosis los conejos, que, inoculados con pequeñas dosis, contraen una enfermedad tuberculosa generalizada. Los cobayos son relativamente resistentes: su inoculación subcutánea con cultivos les provoca una afección de los ganglios linfáticos, con formación de focos caseosos.

La micobacteria tuberculosa de tipo murium es muy patógena para los ratones de campo. Cuando se inoculan artificialmente los conejos y los cobayos con este tipo de bacterias sufren un proceso tuberculoso crónico.

Patogénesis y enfermedad humana. Se ha demostrado que la tuberculosis es provocada en el hombre por dos especies de micobacterias: la de tipo humano (Mycobacterium tuberculosis) y la de tipo bovino (Mycobacterium bovis). Al tipo humano corresponde el 90% de los casos de enfermedad, mientras que del tipo bovino sólo enferma un 10%. En algunos casos, la enfermedad humana puede ser el resultado de una inoculación con micobacterias de tipo aviario (si se consume, con la alimentación, carne insuficientemente cocida de gallina o sus huevos, infectados con Mycobacterium avium).

La inoculación de tuberculosis tiene lugar a través de las vías respiratorias, por medio de gotitas expulsadas con el aire de espiración o del polvo y, a veces, por vía bucal, con los productos alimenticios, contaminados con micobacterias tuberculosas, a través de la piel y de las mucosas, así como por vía intrautorina, a través de la placenta.

Cuando el contagio ha tenido lugar por vía aerógena, el foco infeccioso primario se desarrolla en los pulmones, mientras que, cuando la contaminación se produce por intermedio de los alimentos, el foco primario se desarrolla en los ganglios linfáticos mesenteriales. Cuando la resistencia del organismo es baja y las condiciones de vida y de trabajo son desfavorables. el agente infeccioso puede propagarse desde su localización primaria por todo el organismo, provocando una infección generalizada. En la actualidad, se sustenta el criterio de que la localización del foco infeccioso en los pulmones va precedida de una diseminación linfohematógena de las micobacterias por el organismo.

Cuando las condiciones de vida y de trabajo son favorables y no existen factores agravantes, el foco tuberculoso se desarrolla con un carácter benigno, terminándose, generalmente, por la reabsorción y la cicatrización de los focos caseosos, que se impregnan de sales de calcio, con formación de una cápsula de tejido conectivo compacto. Sin embargo, la terminación favorable del foco infeccioso primario no termina por la liberación completa del organismo de los agentes etiológicos de la infección. Aproximadamente un 70% de las personas menores de 20 años están infectadas con micobacterias tuberculosas, aunque no enfermen de tuberculosis.

En los focos primarios de la infección, en los ganglios linfáticos y en otros tejidos y órganos, las micobacterias tuberculosas se conservan durante muchos años, a veces durante toda la vida. En los individios así infectados, existe, por una parte, una inmunidad relativa y, por otra, una forma potencialmente latente de tuberculosis, que puede activarse bajo la influencia de diversas enfermedades infecciosas o psíquicas y de traumatismos físicos.

En muchos casos, entre las personas no infectadas y no vacunadas, la tuberculosis puede seguir un curso bastante grave, originando una letalidad elevada, sobre todo, si se inoculan con grandes dosis de bacilos, como resultado del contacto con enfermos, que eliminan micobacterias virulentas.

La morbilidad por tuberculosis secundaria aumenta en 3-5 veces entre las personas que sufren una superinfección exógena. La enfermedad sigue un curso más grave que si se tratase de una agudización de una tuberculosis primaria, apareciendo la formación de nuevos focos en el sistema linfáticos, un incremento de la sensibilización y la suma de fenomenos irritativos, como consecuencia de la acción que ejercen sobre el organismo las micobacterias patógenas, que desempeñan el papel de irritantes extraordinarios.

La tuberculosis se caracteriza por multitud de formas clínicas, por la variedad de alteraciones anatómicas, de los procesos compensatorios y de las formas terminales. El proceso tuberculoso puede generalizarse, afectando a los órganos del sistema genitourinario, los huesos, las articulaciones, las meninges, la piel y los ojos.

Inmunidad. El hombre posee una resistencia natural contra la infección tuberculosa, propiedad que se transmite por herencia. Se ha demostrado, mediante los datos obtenidos con las reacciones alérgicas, la roentgenoscopia y el estudio de las alteraciones anatomopatológicas, que en una importante proporción de casos, las contaminaciones no conducen siempre al desarrollo de la enfermedad.

La inmunidad adquirida ofrece sus peculiaridades en el caso de la tuberculosis. Cuando se inocula un cobayo sano, durante los primeros días que siguen a la inoculación, no se observan, a simple vista, alteraciones en el lugar en que se practicó la inoculación, pero, pasados 10-14 días, se forma un nódulo compacto, que termina ulcerándose. Los ganglios linfáticos aumentan de tamaño y se endurecen, desarrollándose un proceso generalizado, que termina causando la muerte de los animales.

Cuando se inoculan animales que están enfermos de tuberculosis, en el lugar en que se ha practicado la segunda inyección de micobacterias tuberculosas se forma una ulceración, que cura en corto espacio de tiempo; no se afectan los ganglios linfáticos y la infección no se generaliza. Estas observaciones de R. Koch permitieron, más tarde, explicar diversas cuestiones importantes, referentes a la patogénesis y la inmunidad en la tuberculosis. Al principio se dio una especial importancia a la inmunidad no estéril, que se empezó a practicar, en gran escala, de modo artificial (mediante la inyección de vacuna de Calmette y Guérin). Generalmente, se considera que la inmunidad antituberculosa es una inmunidad no estéril (infecciosa). No obstante, en la tuberculosis, lo mismo que en la brucelosis, la fase de inmunidad no estéril se alterna con fases de inmunidad estéril.

En los sueros de enfermos de tuberculosis se pueden encontrar aglutininas, precipitinas, opsoninas, lisinas y anticuerpos fijadores del complemento, aunque su presencia no traduce el grado de inmunidad. La reacción fagocitaria tampoco determina el estado de inmunidad, ya que la fagocitosis en la tuberculosis, con frecuencia, es incompleta. Tiene una gran importancia para la inmunidad la reactividad del organismo, su capacidad para producir una inflamación productiva específica, capaz de inactivar las micobacterias tuberculosas mediante la formación de granulomas, consistentes de células epitelioides, rodeadas de una zona de células linfoides y de células gigantes de Langhans.

En el complejo general de los dispositivos defensivos del organismo, un determinado papel desempeña la interferencia que tiene lugar entre las micobacterias tuberculosas, las cepas de vacuna Calmette-Guérin y otras micobacterias avirulentas, capaces de bloquear las células sensibles de los tejidos y órganos, defendiéndolas contra las micobacterias tuberculosas virulentas.

Se ha demostrado la existencia de un nuevo componente que se encuentra en la sangre de las personas y que actúa contra las micobacterias tuberculosas. Los individuos que carecen de dicho factor están expuestos en mayor grado a enfermar de tuberculosis.

Como uno de los factores defensivos hay que recordar los fagos, que ejercen su acción, tanto sobre las cepas virulentas, como sobre las avirulentas de micobacterias tuberculosas. El descubrimiento de los fagos tiene una cierta importancia práctica, y que pueden ser utilizados en el diagnóstico de la tuberculosis e, incluso, posiblemente, en su tratamiento.

Muchos tejidos tienen la capacidad de producir fermentos que desintegran las micobacterias. Tales propiedades caracterizan a los fermentos del grupo de las nucleasas.

Para la resistencia del organismo contra la tuberculosis tiene una gran importancia la función que desempeñan los tejidos y órganos, creando una barrera que conduce a la fijación de las micobacterias tuberculosas, dificultando su propagación por el organismo, así como las substancias antibacterianas, contra las micobacterias tuberculosas, que se han encontrado en la sangre, en los músculos, en la piel, en la glándula tiroides, en el páncreas, en el bazo y en los riñones. No está determinado, exactamente, el papel que desempeña la alergia en la inmunidad contra la tuberculosis. Acerca de esta cuestión existen diferentes criterios (ver el capítulo "Relaciones entre la alergia y la inmunidad".) La mayoría de los tisíatras llaman la atención sobre la falta de un paralelismo entre la alergia y la inmunidad en la tuberculosis.

Diagnóstico de laboratorio. 1) *Examen microscópico de los frotis de espuros, de pus, de líquido cefalorraquídeo y pleural, de orina, de heces, de ganglios linfáticos y otros, teñidos por el método de Ziehl-Neelsen* (ver fig. 117,4).

Para aumentar el número de las micobacterias se emplea el método de enriquecimiento de los esputos:

a) mediante la homogeneización (se agrega al esputo un volumen igual de solución de NaOH al 1%, se cierra herméticamente el envase y se agita durante 5-15 minutos, hasta lograr la disolución completa de los esputos, después de lo cual se centrifuga y se neutraliza el sedimento con 1-2 gotas de una solución de ácido clorhídrico al 10% y se preparan los frotis);

b) mediante el método de flotación (el esputo homogeneizado se pone en un matraz, provisto de un tapón de caucho; se calienta al baño de María a 55°C, durante 30 minutos; se diluye con agua destilada y se agregan 1-2 ml de xilol, bencina o gasolina; se agita la mezcla durante 10 minutos y, después de haberla dejado reposar durante 30 minutos, se hacen los frotis con la capa similar a la nata que se forma en la superficie.

Existen otros métodos para la preparación de los esputos, que incrementan, notablemente, la proporción de resultados positivos, al investigar la presencia de micobacterias.

Dan buenos resultados los métodos de microscopia luminiscente con auramina y la microscopia con el microscopio de contraste de fase.

2) *Obtención de cultivos puros.* Después de su preparación previa, los esputos, el pus, las suspensiones de órganos parenquimatosos y otros materiales se siembran en medios de cultivo.

El método más efectivo es el de los microcultivos de Pryce, que consiste en depositar, sobre un portaobjetos una capa gruesa del material que se investiga. Después de haber logrado su desecación, se trata con ácido sulfúrico, que después se elimina mediante el lavado con una solución salina estéril. Los preparados se colocan en matraces, que contienen sangre citratada, y se ponen en el termostato durante 2-3, a lo máximo 7-10 días. Los preparados pueden ya colorearse después de dos días de cultivo. Las micobacterias virulentas forman en los microcultivos mazos encorvados, mientras que las avirulentas forman acúmulos amorfos.

Para la diferenciación de las cepas virulentas y avirulentas de micobacterias tuberculosas, se utiliza el cultivo en el agar con butirato de albúmina de Dubos y Middlebrook. Las cepas virulentas crecen, generalmente, en forma de "trenzas" (fig. 120), mientras que las cepas avirulentas forman acúmulos desordenados. La diferenciación de las cepas virulentas con respecto a las avirulentas, se recomienda, por los mismos autores, practicarla mediante la coloración de los frotis con rojo neutro, que posee una marcada afinidad con respecto a las micobacterias virulentas, que se colorean en rosa-púrpura, mientras que las avirulentas lo hacen en un tono amarillento.

3) *Método biológico.* Cuando se inoculan los cobayos, en el lugar en que se ha inyectado el material se forma un infiltrado, aumentan de tamaño los ganglios linfáticos, se desarrolla una tubercu-

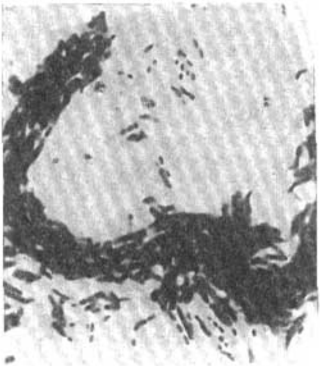


Fig. 120. Crecimiento de cepas virulentas de micobacterias tuberculosas en agar-albúmina con ácido butírico

sis generalizada y se produce la muerte de los animales al mes o mes y medio. Al hacerse la autopsía, se encuentran numerosos tubérculos tuberculosos en los órganos internos. A partir del 5°-10° día después de la inoculación, se investiga el material obtenido por punción, con objeto de demostrar la presencia de las micobacterias tuberculosas y, después de la 3ª-4ª semana, se practica la prueba de la tuberculina en los animales inoculados.

4) *Reacción de fijación del complemento.* Esta reacción da resultados positivos en las formas pulmonares crónicas en el 80% de los casos; en la tuberculosis cutánea en el 20-25% y en las personas sanas, en el 5-10% de los individuos.

5) *Reacción indirecta de hemaglutinación* (reacción de Middlebrook-Dubos). Se sobrecargan eritrocitos de carnero con polisacáridos, obtenidos de micobacterias tuberculosas o con tuberculina. Estos eritrocitos se aglutinan en presencia de suero de enfermos de tuberculosis.

6) *Pruebas de tuberculina* (*alérgicas*) (reacciones de Pirquet y Mantoux). Se emplean para determinar el grado de contaminación de los niños con micobacterias tuberculosas, así como para el diagnóstico de la tuberculosis.

Tratamiento. El tratamiento se lleva a cabo con preparados antituberculosos. Entre estos se cuentan los derivados de la hidrazida del ácido isonicotínico (tubazida, ftivazida, metazida y otros), la estreptomicina y el ácido paraaminosalicílico, que se consideran del primer grupo. Con el fin de incrementar la efectividad del tratamiento, también se emplean los preparados que se consideran del 2° grupo (cicloserina, etoxida, etionamida, pirazinamida y otros). Además, en casos aislados, es conveniente hacer un tratamiento quirúrgico y climatológico (sanatorial). En el complejo de las medidas terapéuticas, se incluyen también la desensibilización del organismo con tuberculina y elpimed (que es un preparado obtenido del suero de caballo, que contiene ácidos grasos no saturados y que restablece la reactividad normal del organismo). Para el tratamiento de los enfermos que tienen formas crónicas de tuberculosis, se recomienda combinar los preparados del primer grupo con los del segundo. Particularmente se obtienen buenos resultados combinando la administración de cicloserina con la de elpimed.

En la actualidad, se prescribe a algunos enfermos, por indicaciones especiales, junto a los preparados quimioterápicos y los antibióticos, la prednisona. En los casos de formas primarias lánguidas de tuberculosis se emplea la tuberculinoterapia.

Profilaxis. La profilaxis se basa en el diagnóstico precoz, el descubrimiento oportuno de los enfermos, que sufren de formas atípicas, la dispensarización, la esterilización de la leche y de la carne de los animales enfermos y otras medidas.

En la lucha contra la tuberculosis tiene una gran importancia la inmunización activa de las personas, ya que condiciona una reducción importante de la morbilidad y de la gravedad de la enfermedad, disminuye la mortalidad y reduce la sensibilidad del organismo a la acción de las bacterias y de los productos de su desintegración. La vacunación estimula al organismo en su capacidad para fijar y neutralizar los agentes etiológicos de la enfermedad, aumenta la actividad bioquímica de los tejidos e intensifica la producción de substancias antibacterianas.

La inmunización favorece la elaboración de una inmunidad infecciosa peculiar.

En la URSS se emplea desde 1962 el método de la inmunización y revacunación intracutánea. Con este fin, se prepara una vacuna BCG seca, especial, que se inyecta a los recién nacidos, a la dosis de 0,01 mg; a los niños de edad preescolar 0,02 mg; a los niños de edad escolar, los adolescentes y los adultos 0,05 mg. La revacunación se practica a los 7, 11-12, 14-15, 17-18, 22-23 y 27-30 años.

La inmunización postvacunal se desarrolla transcurridas de 2 a 3 semanas y se conserva durante 1-1,5 años, estando condicionada por la modificación de la reactividad del organismo, que se hace capaz de neutralizar las micobacterias tuberculosas.

En el Brasil y en otros países está muy extendido el empleo del método por vía bucal de vacunación contra la tuberculosis, con grandes dosis de vacuna (método de Assis). El método consiste en administrar seis veces, por vía bucal, 100 mg de vacuna cada vez.

En la actualidad se está experimentando el empleo de cepas de vacunación, obtenidas de cultivos aislados de ratones campestres. El tipo murino (cepa OVS) de micobacteria tuberculosa es totalmente inocua para muchos animales y, al mismo tiempo, posee propiedades inmunógenas que crea una inmunidad contra la tuberculosis humana y bovina.

En el desarrollo de la tuberculosis juegan un gran papel las condiciones de vida de la gente, la perturbación de los cuales incrementa la morbilidad y la mortalidad (las guerras, el hambre, la falta de trabajo, las crisis económicas y otras calamidades). En el Japón sufren de tuberculosis más de 14 millones de personas. En Turquía existe más de un millón de enfermos, muriendo cada año unas 60.000 personas. Una elevada morbilidad por tuberculosis se observa en la India y en Africa. En la URSS se han creado condiciones bastante favorables para poder luchar contra la tuberculosis y lograr su completa liquidación en los 10 a 11 años próximos.

AGENTE DE LA LEPRA

En 1874, el investigador noruego A. Hansen descubrió el agente etiológico de la enfermedad, el Mycobacterium leprae. En 1901, V. Kedrovski demostró la existencia de formas sensibles a los ácidos entre las bacterias de la lepra y la de formas ramificadas.

Morfología. Las bacterias de la lepra tienen muchas propiedades comunes con las de la tuberculosis. Son rectas o ligeramente encorvadas, a veces se encuentran formas granujientas y con abultamientos, semejantes a los alfileres. Tienen de 1 a 8 micras de longitud y de 0,3 a 0,5 micras de grosor. Lo más frecuente es que se dispongan formando grupos, en forma de paquetes de cigarros (ver fig. 117,5) o de acúmulos (bolas). Se decoloran más fácilmente que las micobacterias tuberculosas, son inmóviles, no forman cápsulas ni esporas y son grampositivas.

Las bacterias de la lepra son polimorfas. Entre individuos típicos se encuentran formas alargadas, células cortas y delgadas y otras más grandes, hinchadas, encorvadas, ramificadas, segmentadas, degenerativas (desintegrándose en granos).

Por su composición química, las micobacterias de la lepra se asemejan a las tuberculosas. La cantidad de lípidos que contienen es de 9,7 y 18,6%. Además del ácido micólico, contienen oxiácido leprosínico, ácidos grasos libres, una cera (leprosina, alcoholes y polisacáridos.

Cultivo. Los intentos que se han hecho para cultivar el agente etiológico de la lepra en los medios nutritivos, que se utilizan para obtener el desarrollo de las micobacterias tuberculosas, han dado resultados negativos. Las micobacterias de la lepra se cultivan en medios de huevo líquidos, conteniendo lisados de testículos de animales y peces. El agente de la lepra se desarrolla en los medios formando una película delicada, un pigmento amarillo y dando lugar a la formación de un sedimento granujiento. Sin embargo, las formas cultivadas de la micobacteria de la lepra se diferencian considerablemente de las formas tisulares y no son patógenas para el hombre ni para los animales.

Mediante la introducicón de trocitos de lepromas en saquitos de colodión y colocando éstos en la cavidad peritoneal de los animales, se ha podido comprobar la generación de las más diversas formas de micobacterias de la lepra (acidosensibles, encapsuladas, granujientas, de forma de cocos, semejantes a esporas, bacilares, filamentosas), que recuerdan los micelios de los hongos.

Propiedades enzimáticas. Estas están poco estudiadas, lo que se explica por no haberse podido cultivar convenientemente las micobacterias de la lepra en los medios nutritivos.

Toxicogénesis. No se ha demostrado que las micobacterias de la lepra produzcan alguna toxina. Verosímilmente, producen substancias alergénicas. Las dificultades que existen para el estudio de esta cuestión se deben a que, hasta la actualidad, no se ha logrado obtener cultivos de esta bacteria, así como a no haberse hallado un animal de laboratorio que sea susceptible a las micobacterias de la lepra.

La estructura antigénica y la clasificación de estas bacterias están aún sin estudiar.

La resistencia de las micobacterias de la lepra es muy elevada. En los cadáveres de personas se conservan durante varios años. Fuera del organismo humano, aunque pueden conservar durante mucho tiempo sus propiedades morfológicas y tintoriales, pierden. rápidamente, su capacidad vital.

Patogenicidad para los animales. Las enfermedades, semejantes a la lepra, que se conocen en las ratas, los búfalos y en algunas especies de aves, se diferencian esencialmente de la lepra humana. Las micobacterias de la lepra son únicamente patógenas para el hombre.

Patogénesis y enfermedad humana. La lepra se conocía ya en Egipto 3 000 a 4 000 años antes de nuestra era. En la Edad Media y durante los períodos de las cruzadas, la lepra se extendió epidémicamente. Aquel período histórico se caracterizó por guerras ininterrumpidas, que creaban condiciones antisanitarias de vida para las poblaciones. En el año 1429 existían en Francia 2.000 leprosorías.

Al final del siglo XVII desapareció la lepra en Europa. El 24 de agosto de 1963 fueron cerradas todas las leproserías de Francia. A partir del año 1867 se comenzó, de nuevo, a percibir un incremento de la morbilidad por lepra, que fue seguido de una importante reducción a comienzos del siglo XX. No obstante, el nivel de la morbilidad es aún elevado. En 1960, según los datos de la Organización Mundial de la Salud se habían registrado, en todos los países del mundo, de 10 a 12 millones de enfermos de lepra.

La fuente de la enfermedad la constituye el hombre enfermo. El agente etiológico de la lepra se transmite por las gotitas aéreas, expulsadas por el enfermo, a través de la nasofaringe, de las lesiones cutáneas y también por intermedio de los objetos. No obstante, el contagio tiene lugar, fundamentalmente, cuando se establecen relaciones íntimas y prolongadas entre personas sanas y los enfermos de lepra.

Las micobacterias de la lepra, después de penetrar en el organismo, a través de la piel y de las mucosas, se introducen en las terminaciones nerviosas y, más tarde, en los vasos sanguíneos y linfáticos, diseminándose paulatinamente, sin provocar alteraciones de ningún género en el lugar por el que penetraron. Cuando el organismo tiene una elevada resistencia, la mayoría de las micobacterias de la lepra, que penetraron, sucumben. En muchos casos, la infección conduce al desarrollo de formas latentes de lepra, que, según el grado de resistencia del organismo, puede prolongarse durante toda la vida y terminar, por lo general, con la muerte del microorganismo. No obstante, cuando existen condiciones desfavorables de trabajo y de vida privada, tales formas latentes de lepra sufren una activación, que se acompaña del desarrollo de la enfermedad. El período de incubación puede alcanzar a años enteros, desde 3 a 5 hasta 20-35. La enfermedad sigue un curso crónico.

De acuerdo con sus manifestaciones clínicas, la lepra se divide en tres tipos: lepromatosa, tuberculoide e indiferenciada.

1. El tipo lepromatoso se caracteriza por una resistencia mínima del organismo contra la presencia, multiplicación y diseminación del agente etiológico, así como por la presencia constante de las micobacterias de la lepra en los tejidos lesionados. La prueba con lepromina da resultados negativos.
2. El tipo tuberculoide se diferencia por la elevada resistencia del organismo contra la multiplicación y diseminación de las micobacterias de la lepra. No se encuentran las bacterias en las lesiones o se las encuentra en poca cantidad y, únicamente, durante el período del estado reactivo. La prueba alérgica, por lo general, es positiva.
3. El tipo indiferenciado (grupo indeterminado) se caracteriza por la resistencia variable del organismo, con tendencia a la defensa activa. Mediante la investigación microscópica no siempre es posible encontrar el agente de la lepra en estos casos. Las pruebas alérgicas en los enfermos, que presentan estos tipos de lepra, son negativas o dan resultados ligeramente positivos.

Inmunidad. La inmunidad está poco estudiada. En la sangre de los enfermos se encuentran anticuerpos fijadores de complemento. En la lepra la fagocitosis no juega un gran papel. En el curso de la enfermedad se desarrolla un estado alérgico. Por su mecanismo, la inmunidad, en los casos de lepra, se asemeja a la inmunidad en la tuberculosis.

En las personas, cuyo organismo presenta una elevada resistencia, las micobacterias de la lepra se fagocitan por los histiocitos, en los que se destruyen con relativa rapidez. En tales casos, la lepra adopta una forma tuberculoide benigna.

En los individuos que presentan una escasa resistencia, las micobacterias de la lepra se multiplican en enorme cantidad, incluso en el interior de los fagocitos (fagocitosis incompleta). El agente etiológico de la lepra se propaga por todo el organismo. En tales enfermos se desarrolla una forma lepromatosa, grave, de la enfermedad.

En el tipo indiferenciado de lepra, la resistencia puede variar de elevada a reducida. Lesiones, relativamente benignas, pueden persistir durante años enteros, pero, si la resistencia se reduce, la enfermedad puede adquirir una forma lepromatosa, en la que hay gran cantidad de micobacterias de la lepra en los tejidos y órganos. Si la inmunidad se incrementa, la enfermedad puede adoptar la forma clínica de tipo tuberculoide.

La inmunidad en la lepra está relacionada con el estado general del organismo. En la inmensa mayoría de los casos, la lepra está extendida entre la población que cuenta con escasos recursos y posee un bajo nivel de cultura. Los más susceptibles a la lepra son los niños. En el 5% de los casos, éstos se infectan a consecuencia del contacto con los padres enfermos de lepra.

Diagnóstico de laboratorio. Para la investigación se toman papilas de la mucosa nasal (a ambos lados del tabique), el contenido de tubérculos leprosos de la piel, esputos o secreciones de las ulceraciones. Durante el período febril se investiga la sangre. El método fundamental de diagnóstico de la lepra es el microscópico. La coloración de los frotis se hace por el método de Ziehl-Neelsen (ver fig. 117,5).

En muchos casos se hace la biopsia de las lesiones leprosas y la punción de los ganglios linfáticos. Las micobacterias de la lepra se disponen en acúmulos, en forma de paquetes de cigarros y, en los preparados hechos con mucosidades nasales, en forma de bolas rojas.

Para la diferenciación de la lepra respecto a la tuberculosis, se inoculan cobayos con suspensiones del material patológico, hechas en solución de cloruro sódico al 0,85%. Si se trata de lesiones tuberculosas, los animales enferman y mueren. Los cobayos no son susceptibles a las micobacterias de la lepra.

La prueba alérgica de Mitsuda se considera positiva, si en el lugar de la inyección de 0,1 ml de lepromina (suspensión de un nódulo leproso, desmenuzado en un mortero y sometido a la ebullición prolongada) aparece, pasadas 48-72 horas, un eritema y una pápula reducida (reacción precoz), que, al final de la primera semana, desaparece por completo o pasa a la forma tardía de reacción, que consiste en la formación, después de 10 a 14 días, de un nódulo que llega a tener el tamaño de 1 a 2 cm de diámetro a los 30 días, necrotizándose, finalmente, en su centro. Esta prueba no tiene importancia diagnóstica, utilizándose para establecer el tipo clínico de lepra.

Para el diagnóstico de la lepra se utiliza la reacción de fijación del complemento y la reacción indirecta de hemaglutinación de Middlebrook-Dubos.

Tratamiento. Se prescriben preparados del grupo de las sulfonas: diaminodifenilsulfona y sus derivados (sulfetrona, promina, diazona, promacetina). Menos tóxica es la carbonilida (Su 1906). Además se administra konteben, medicamentos desensibilizantes, preparados del grupo de los corticosteroides, como cortisona, prednisolona y otros. Da buenos resultados el tratamiento con estreptomicina y dihidroestreptomicina, en combinación con el ácido paraaminosalicílico y la isoniazida, la tibona, la ftivazida y los biostimulantes.

Durante un prolongado período de tiempo se vino empleando el aceite de Chaulmogra, por vía bucal, para el tratamiento de los enfermos de lepra. Actualmente, éste se aplica intramuscularmente o por vía intracutánea. Los preparados de Chaulmogra facilitan la reabsorción de las lesiones y, a veces, liquidan las manifestaciones visibles de la lepra, pero no excluyen las recidivas y no ejercen ningún efecto específico.

Profilaxis. Los enfermos de lepra, con formas abiertas, se aíslan en leproserías hasta su curación clínica; los enfermos con formas cerradas se tratan ambulatoriamente. Se llevan a cabo investigaciones epidemiológicas sistemáticas de los focos endémicos. Los miembros de la familia del enfermo de lepra se someten a un examen especial médico, no menos de una vez al año. Los niños, nacidos de una madre leprosa, deben aislarse de la madre y criarlos con alimentación artificial. Los niños sanos, hijos de padres leprosos, se internan en residencias infantiles o se entregan, para su educación, a los parientes, pero hay que continuar observándolos médicamente, no menos de 2 veces al año.

En la URSS, la lepra se ha convertido en una enfermedad esporádica. Sólo se registran casos aislados en ciertas regiones del país.

Actinomicetos patógenos

Los agentes etiológicos de la actinomicosis fueron descubiertos en 1877 por C. Hartz y obtenidos en cultivo puro por E. Boström, en 1891. Los actinomicetos pertenecen a la clase de los Schizomycetes, orden de los Actinomycetales y familia de las Actinomicetaceae.

Morfología. Por sus propiedades, los actinomicetos ocupan una posición intermedia entre las bacterias y los hongos. A diferencia de las bacterias, los actinomicetos poseen micelios bien manifiestos, sin septos, con esporangióforos aéreos. Los filamentos de los micelios tienen una longitud de 100 a 600 micras y un grosor de 0,5 a 1,2 micras. Se colorean bien con todos los colorantes de anilina. Son grampositivos. Algunos actinomicetos tienen cápsula alrededor de los micelios.

Cultivo. Los actinomicetos se desarrollan bien a temperaturas que oscilan entre 25 y 30° C (temperatura óptima 37° C) en los medios usuales, con un pH de 4,4, a 9,0, en condiciones aerobias, aunque existen también especies anaerobias. Son acidorresistentes y, en los cultivos recientes, forman unas granulaciones polares. En los medios sólidos, algunas especies crecen formando colonias lisas, compactas, mientras que otras forman colonias plegadas, arrugadas, aterciopeladas, peludas o harinosas, que se fijan tan íntimamente al medio, que sólo, con gran trabajo, pueden tomarse con el asa de platino. Pueden ser incoloras o pigmentadas (azuladas, violetas, rojas, amarillas, anaranjadas, verdosas, etc.).

En los medios de cultivo sólidos, los actinomicetos forman, frecuentemente, micelios aéreos, en cuyas terminaciones se desarrollan esporas, que transmiten a las colonias una coloración determinada.

Propiedades enzimáticas. Entre las especies patógenas se encuentran: 1) el Actinomyces bovis, que fermenta las proteínas, con formación de ácido sulfhídrico, no licueface la gelatina, coagula la leche, peptonizándola después, hidroliza el almidón, desintegra la sacarosa, la maltosa y la glucosa, con formación de ácido, y no modifica los eritrocitos; 2) el Actinomyces israelii, que no licueface la gelatina, no produce hemólisis, fermenta la manita, la sacarosa, la lactosa, la maltosa y la glucosa, con formación de ácido; 3) el Actinomyces baudetti, que no licueface la gelatina, no coagula la leche, pero fermenta el almidón, la sacarosa y la glucosa.

Toxicogénesis. La cuestión de la toxicogénesis está muy discutida todavía. Algunos autores admiten la existencia de endotoxinas en los actinomicetos patógenos.

Resistencia. Los actinomicetos son microorganismos muy resistentes: resisten temperaturas de 60° C durante una hora y se conservan durante mucho tiempo en estado de desecación. Sobre todo, son muy resistentes las esporas.

Patogenicidad para los animales. Los actinomicetos patógenos provocan lesiones en los animales, pertenecientes al ganado vacuno y, más raramente, en los cerdos y caballos. La enfermedad sigue un curso crónico, con formación de focos inflamatorios y fístulas. En la actualidad, se conoce que los actinomicetos, no sólo producen enfermedades, por sí mismos, sino que también las provocan en asociación con las bacterias piógenas. Con mayor frecuencia, las lesiones aparecen en la piel, la lengua, los labios, el cuello, las mejillas y, a veces, los huesos y las ubres.

Patogénesis y enfermedad humana. Las fuentes de la infección están constituidas por el ganado vacuno, el lanar y cabrío, los caballos, los cerdos, los perros, los conejos, los animales salvajes y, también, algunos objetos del medio circundante (terreno, plantas, el aire y diversos residuos de la elaboración de los cultivos de cereales). La actinomicosis puede desarrollarse como resultado de una infección endógena, cuando penetra el agente etiológico desde el tracto intestinal. Favorece la aparición de la enfermedad, la masticación de granos de cereales, así como diversos traumatismos de la piel y de las mucosas, sobre todo, cuando existen dientes cariados.

El agente de la actinomicosis, que está más difundido y que se encuentra con más frecuencia en las lesiones, es el Actinomyces israelii.

Una vez que ha penetrado el actinomiceto en el organismo, se va propagando paulatinamente por entre las capas del tejido conectivo e intermusculares, así como también por las vías linfática y hematógena.

El proceso infeccioso se acompaña de la formación de infiltrados, de focos purulentos, de fístulas, que se abren al exterior o al interior del organismo. La enfermedad se caracteriza por una inflamación crónica, con desarrollo ulterior de procesos supurados. En el lugar en que se ha localizado el agente infeccioso se originan infiltrados duros, semejantes a flemones o nódulos, la piel adquiere una coloración azul púrpura, los infiltrados se reblandecen y necrotizan, expulsando un pus de olor desagradable. En el pus se encuentran granos (drusas), formados por los filamentos de los actinomicetos (fig. 121). A la acción de los actinomicetos patógenos se une, casi siempre, la de una flora piógena secundaria, por lo que, actualmente, se considera la actinomicosis como una enfermedad polimicrobiana.

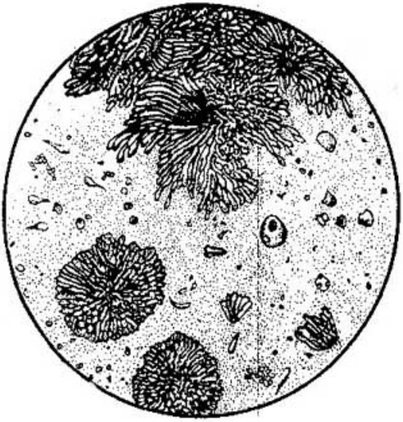


Fig. 121. Gránulos formados por actinomicetos patógenos

Por sus manifestaciones clínicas, se distinguen: la actinomicosis facial y de cuello, la pulmonar, la abdominal, la visceral, cutánea, cutáneo-muscular, osteomuscular, nasal, del oído, de la garganta, laríngea, ocular, actinomicosis del sistema nervioso central y otras.

Inmunidad. Después de haber padecido la enfermedad no queda un estado refractario, siendo posibles las infecciones repetidas. En las personas y animales enfermos y que ya han padecido la enfermedad, en la sangre se encuentran aglutininas, precipitinas y anticuerpos fijadores del complemento, que no crean un estado de inmunidad. La inmunidad infecciosa y postinfecciosa se acompaña de un estado de alergia.

Diagnóstico de laboratorio. Se llevan a cabo:

1) la investigación de preparados del pus. coloreados y no coloreados, con el fin de demostrar la presencia de las drusas;

2) la siembra del pus en caldo con glucosa, a un pH de 6,8, en el agar con glucosa o en el medio de Saboreau (100 ml de agua de levadura, 1 g de peptona, 4 g de maltosa y 2 g de agar, esterilizado durante 20 minutos a la presión de 0,5 atmósferas), haciéndose los cultivos, tanto en condiciones aerobias, como anaerobias, a la temperatura de 35-37° C;

3) la reacción de fijación del complemento con el suero de los enfermos y

4) la prueba alérgica, intracutánea, con extractos de actinomicetos.

Tratamiento. Se emplean actinolisados, sulfodimezina, penicilina, estreptomicina, cloromicetina, clortetraciclina, oxitetraciclina, ftivazida, isoniazida y otros preparados, en combinación con yodo, roentgenoterapia e, incluso, la intervención quirúrgica.

Profilaxis. Esta consiste en observar las reglas de higiene personal, evitando los factores predisponentes, sobre todo, los traumatismos de la piel de las mucosas, procurando mantener sana la cavidad bucal y las fauces, vigilando el estado de los dientes y cuidando de la limpieza de las manos.

En la familia de las Actinomycetaceae se incluye el género Nocardia (E. Nocard, 1888). Algunas de sus especies poseen la propiedad de provocar enfermedades en el hombre. Los microorganismos se encuentran en el pus de los enfermos y en los esputos, en forma de filamentos ramificados y de bastoncitos, que se tiñen positivamente por la coloración de Gram. Son acidorresistentes, se cultivan fácilmente en condiciones anaerobias, en los medios usuales, a la temperatura de 22-37° C. Este género de actinomicetos está muy difundido en la Naturaleza. Las especies patógenas provocan en el hombre graves enfermedades, semejantes a la actinomicosis. Se afectan los pulmones, con desarrollo ulterior de pleuroneumonías y metástasis en los riñones y abscesos cutáneos, con tendencia a la generalización del proceso. La enfermedad se caracteriza por el desarrollo de un estado alérgico. El diagnóstico de laboratorio es semejante al indicado para la actinomicosis. El tratamiento se lleva a cabo con preparados del grupo de las sulfamidas; los antibióticos no producen ningún efecto.

Entre las actinomicosis humanas se incluye la enfermedad denominada pie de Madura o maduromicosis, producida por la Nocardia madurae (H. Vincent, 1894) y otros actinomicetos. En la maduromicosis se desarrolla una infección crónica de la planta del pie (pie de Madura, micetoma del pie); a consecuencia de ello, el pie aumenta de tamaño y se deforma. A veces, el proceso se localiza en las piernas, las manos, el vientre y en otras partes. En el lugar por el que penetró el agente infeccioso, se forman nódulos, adquiriendo la piel un color rojo violáceo o de tonos pardos; estos nódulos se reblandecen, abriéndose al exterior, con formación de fístulas, de las que mana pus, que contiene granos blancos, amarillos o anaranjados, formados por micelios entrelazados, elementos celulares y detritos. El tratamiento se lleva a cabo con penicilina y preparados del grupo de las sulfamidas, clortetraciclina y oxitetraciclina.

Agentes etiológicos del tifus recurrente, fusoespiroquetosis, sífilis y leptospirosis

La característica general de las espiroquetas se ha dado en la sección "Morfología de los microorganismos". Estos microorganismos no poseen propiedades enzimáticas que se puedan determinar con fines diagnósticos. Tampoco producen toxinas solubles.

AGENTES ETIOLOGICOS DEL TIFUS RECURRENTE

Por el carácter de los transmisores del tifus recurrente se distinguen: el tifus epidémico, transmitido por los piojos, y el tifus endémico, que se transmite por las garrapatas.

El agente etiológico del tifus recurrente epidémico fue descubierto por O. Obermeier, en 1868.

Morfología. Las borrelias del tifus recurrente (Borrelia recurrentis) representan filamentos espirales, delgados, de una longitud de 8-16 micras y un grosor de 0,35 a 0,5 micras, con 4 a 12 espirales y terminaciones agudizadas (fig. 122). Son móviles, gramnegativas y se colorean bien por el método de Romanovski-Giemsa, tomando una tonalidad azul violada.

Cultivo. El agente del tifus recurrente se cultiva en condiciones anaerobias, en medios nutritivos, que tienen un pH de 7,2 a 7,4 y que contienen líquido ascítico, suero y trozos de tejidos u órganos. Se siembra la sangre del enfermo en la cantidad de 1 a 2 gotas en los medios, que se cubren a continuación con aceite y se colocan en la estufa a 37 °C. Los cultivos de borrelias conservan durante mucho tiempo sus propiedades virulentas (durante varios años).

Estructura antigénica y clasificación. Las borrelias no poseen propiedades enzimáticas, no conociéndose tampoco, entre ellas, la existencia de tipos serológicos.

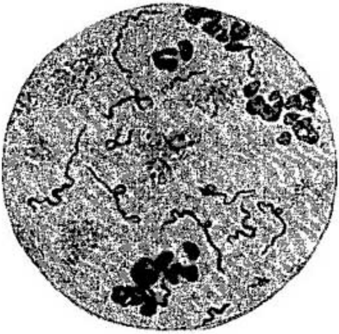


Fig. 122. Agente etiológico del tifus recurrente

Resistencia. A la temperatura ambiente, en los medios líquidos (en tubos cerrados a la lámpara), se conserva el agente del tifus recurrente durante 14 días, después de su congelación durante 8 y cuando se le enfría hasta 0°C, 3 días. Bajo la influencia de temperaturas de 45-48°C sucumbe en el término de 30 minutos.

Patogenicidad para los animales. En condiciones naturales, los animales no enferman de tifus recurrente. Experimentalmente, se logra, con gran dificultad, infectar las ratas, los ratones blancos y los monos. Los cobayos, los conejos y los ratones blancos no son susceptibles al agente etiológico del tifus recurrente europeo.

Patogénesis y enfermedad humana. En 1874 G. Minj y en 1881, I Mechnikov, demostraron, en experiencias llevadas a cabo en sí mismos, la infecciosidad de la sangre de los enfermos de tifus recurrente. Estos datos fueron corroborados en 1912-1914, experimentalmente, por Ch. Nicolle, E. Conseil y otros. La fuente de la infección la constituye el hombre enfermo, actuando como transmisor el piojo de la cabeza y de los vestidos (Pediculus capitis y Pediculus vestimenti). El piojo chupa la sangre del enfermo se contagia el mismo y, transcurridos de 5 a 12 días, adquiere la capacidad de infectar al hombre: la penetración de las borrelias tiene lugar como resultado del frotamiento de la hemolinfa de los piojos aplastados contra la piel. La infección de los piojos se conserva durante toda su vida (30-40 días en los piojos de los vestidos y 25-30 días en los piojos de la cabeza). No existe la transmisión transovárica de las borrelias en los piojos. Entre las diferentes épocas del año, el tifus recurrente se observa, preferentemente, durante el invierno.

El agente del tifus recurrente se multiplica en los tejidos del sistema reticuloendotelial. Al final del período de incubación penetra en gran cantidad en la sangre, en la que, en parte, sucumbe bajo la influencia de las substancias bactericidas. La endotoxina que se libera afecta al sistema nervioso central, provocando la aparición de manifestaciones de toxicosis, fiebre, alteraciones funcionales y distrofias en órganos y tejidos. La endotoxina ataca al sistema circulatorio, provocando el desarrollo de infartos en el bazo y de necrosis en el bazo y en el hígado.

Bajo la influencia de los anticuerpos se forman complicados agregados, a consecuencia de que las borrelias se recargan con trombocitos, que son retenidos en los capilares de los órganos internos. Por la acción de las lisinas y de los fagocitos, las borrelias se destruyen. Los microorganismos que se encuentran en los tejidos profundos y en el sistema nervioso central adquieren resistencia al nuevo medio de vida y se modifican en su estructura antigénica, de tal manera, que sobre ellos dejan de actuar los anticuerpos, que se han desarrollando durante el primer ataque. La multiplicación de la nueva variedad de borrelia condiciona un nuevo ataque de la enfermedad, que se repite, llegando a 3 ó 5, y vuelve a repetirse, mientras tanto que el organismo no neutraliza todas las razas que se producen.

La enfermedad se caracteriza por provocar una temperatura elevada (39-40°C), vómitos, náuseas y esplenomegalia. Durante el primer ataque, la fiebre se mantiene durante 6-7 días, después de los cuales la temperatura desciende, se produce apirexia o remisión que dura 5-7 días. La duración de cada ataque se va haciendo menor, mientras que se alargan los períodos de apirexia.

Durante el período de propagación epidémica del tifus recurrente (durante los años de la Guerra Civil), se observaron complicaciones de carácter séptico, provocadas por la Salmonella hirschfeldii. Entre las complicaciones se cuentan abortos, encefalitis, parotiditis, iritis e iridociclitis.

La inmunidad en el tifus recurrente se caracteriza por la presencia de anticuerpos (aglutininas, lisinas, trombocitobarinas, que provocan el fenomeno de recarga de Rickenberg-Brusin).

El diagnóstico de laboratorio consiste en lo siguiente:

1. Investigación en gota gruesa y en frotis, de sangre tomada durante el ataque febril. Las preparaciones se tiñen por el método de Romanovski-Giemsa, con fucsina, por el método de Burri o con impregnación argéntica. Se investigan las gotas de sangre sobre fondo oscuro, para observar la movilidad de borrelias; durante el período de apirexia se lleva a cabo la búsqueda de las borrelias, utilizando el método de enriquecimiento (se deja coagular la sangre del enfermo en la cantidad de 8-10 ml; se extrae, por aspiración, el suero y se centrifuga a 3.000 revoluciones por minuto, durante 45-60 minutos, después de lo cual se separa el centrifugado y, con el sedimento que se ha formado en el fondo del tubo de la centrífuga y una gota de suero, se hacen frotis gruesos, que se secan al aire, se fija con la mezcla de Nikiforov y se colorean por el método de Romanovski-Giemsa, observándolos después al microscopio). Este

método se emplea también para el diagnóstico retrospectivo y para valorar y controlar el resultado del tratamiento específico.

2. Durante el período de apirexia se hace la prueba serológica: en un portaobjetos se deposita una gota de suero del enfermo, que ha sufrido ataques de tifus recurrente; se mezcla con el suero de otro enfermo que contenga borrelias y se cubren con un cubreobjetos, colocándolo después en el termostato. Pasados de 30 a 60 minutos las borrelias pierden su movilidad y sucumben.

3. La reacción de Rickenberg-Brusin se practica de la siguiente manera: el suero del enfermo se mezcla con plasma citratado de cobayo normal, a partes iguales. A tres volumenes de esta mezcla, se agrega un volumen de cultivo de borrelias, se agita bien la mezcla, que se deposita en tubos de ensayo, con fondo agudo, y se colocan en el termostato durante 15 minutos a 37 °C, para, después, tomar con una pipeta una gota y depositarla sobre un portaobjetos, cubriéndola con un cubreobjetos, para observarla, en fondo oscuro, con objetivo de inmersión. Si existen anticuerpos específicos, los trombocitos del cobayo se adsorben sobre la superficie del cuerpo de las borrelias, dificultando sus movimientos (tiene lugar una sobrecarga de las borrelias con trombocitos).

4. Para diferenciar el tifus recurrente epidémico del endémico, se emplea el método biológico: se inyectan a un cobayo 3-5 ml de sangre del enfermo. En el caso en que se trate de tifus recurrente endémico (de garrapatas), enferman los animales y en su sangre se encuentran fácilmente las borrelias.

El hallazgo de borrelias en gota gruesa y en los frotis durante el período febril, tiene una importancia decisiva para el diagnóstico.

Tratamiento. Se lleva a cabo mediante la administración de penicilina, clortetraciclina, cloromicetina y preparados arsenicales (novarsenol).

Profilaxis. La morbilidad por el tifus recurrente adquiere un carácter epidémico con motivo de calamidades nacionales (guerras, hambre, desastres). Durante la primera guerra mundial y los años de la guerra civil, se registraron en Rusia más de 4 millones de enfermos de tifus recurrente, con una letalidad del 10-26%. También se incrementó la morbilidad por esta enfermedad durante la Gran Guerra Patria (1941-1945), aunque la letalidad no pasó del 1%.

El mejoramiento del nivel material y cultural, la realización de medidas antiepidémicas, el diagnóstico oportuno de la enfermedad, la hospitalización de los enfermos y el control médico de los focos, han permitido la completa liquidación del tifus recurrente en la URSS.

El agente del tifus recurrente de garrapatas fue descubierto en la sangre de los enfermos en 1904 por R. Ross. Más tarde, fueron método se emplea también para el diagnóstico retrospectivo y para valorar y controlar el resultado del tratamiento específico.

2. Durante el período de apirexia se hace la prueba serológica: en un portaobjetos se deposita una gota de suero del enfermo, que ha sufrido ataques de tifus recurrente; se mezcla con el suero de otro enfermo que contenga borrelias y se cubren con un cubreobjetos, colocándolo después en el termostato. Pasados de 30 a 60 minutos las borrelias pierden su movilidad y sucumben.

3. La reacción de Rickenberg-Brusin se practica de la siguiente manera: el suero del enfermo se mezcla con plasma citratado de cobayo normal, a partes iguales. A tres volumenes de esta mezcla, se agrega un volumen de cultivo de borrelias, se agita bien la mezcla, que se deposita en tubos de ensayo, con fondo agudo, y se colocan en el termostato durante 15 minutos a 37 °C, para, después, tomar con una pipeta una gota y depositarla sobre un portaobjetos, cubriéndola con un cubreobjetos, para observarla, en fondo oscuro, con objetivo de inmersión. Si existen anticuerpos específicos, los trombocitos del cobayo se adsorben sobre la superficie del cuerpo de las borrelias, dificultando sus movimientos (tiene lugar una sobrecarga de las borrelias con trombocitos).

4. Para diferenciar el tifus recurrente epidémico del endémico, se emplea el método biológico: se inyectan a un cobayo 3-5 ml de sangre del enfermo. En el caso en que se trate de tifus recurrente endémico (de garrapatas), enferman los animales y en su sangre se encuentran fácilmente las borrelias.

El hallazgo de borrelias en gota gruesa y en los frotis durante el período febril, tiene una importancia decisiva para el diagnóstico.

Tratamiento. Se lleva a cabo mediante la administración de penicilina, clortetraciclina, cloromicetina y preparados arsenicales (novarsenol).

Profilaxis. La morbilidad por el tifus recurrente adquiere un carácter epidémico con motivo de calamidades nacionales (guerras, hambre, desastres). Durante la primera guerra mundial y los años de la guerra civil, se registraron en Rusia más de 4 millones de enfermos de tifus recurrente, con una letalidad del 10-26%. También se incrementó la morbilidad por esta enfermedad durante la Gran Guerra Patria (1941-1945), aunque la letalidad no pasó del 1%.

El mejoramiento del nivel material y cultural, la realización de medidas antiepidémicas, el diagnóstico oportuno de la enfermedad, la hospitalización de los enfermos y el control médico de los focos, han permitido la completa liquidación del tifus recurrente en la URSS.

El agente del tifus recurrente de garrapatas fue descubierto en la sangre de los enfermos en 1904 por R. Ross. Más tarde, fueron descritos: la Borrelia persica (E.Dzhunkovski, 1913); la Borrelia caucásica (S. Kandelaki,1928); la Borrelia latyschewii (M.Sofiev,1941) y otras, que representan agentes etiológicos de enfermedades zoonósicas.

Morfología. Las borrelias del tifus recurrente de garrapatas son, morfológicamente, semejantes a los agentes etiológicos del tifus recurrente epidémico.

Cultivo. El cultivo de esta borrelia se lleva a cabo en el medio de Geltzer, que consta de suero de conejo, calentado a 56-58°C y un volumen igual de solución isotónica de sal común, con trocitos de albúmina coagulada de huevo de gallina.

Estructura antigénica y clasificación. Se conocen algunas especies de borrelias patógenas para el hombre y los animales. En la URSS se han descrito tres especies. No es posible hacer su diferenciación, basándose en las propiedades serológicas y morfológicas, por lo que los mejores resultados se obtienen con el método biológico.

Resistencia. La resistencia del agente etiológico del tifus recurrente de garrapatas es casi la misma que la del tifus recurrente de los piojos, aunque aquél es más resistente al salvarsán y sus derivados.

Patogenicidad para los animales. En condiciones naturales, el agente etiológico del tifus recurrente parasita en el organismo de los roedores salvajes y de los animales insectívoros, desde los cuales van a parar a las garrapatas del género Ornithodorus. Entre los animales de laboratorio, los cobayos son susceptibles a las borrelias del tifus recurrente de garrapatas, mientras que son resistentes a las borrelias del tifus recurrente de los piojos. En cambio, los ratones blancos y las ratas son susceptibles a ambas especies de borrelias.

Patogénesis y entermadad humana. La patogénesis de esta enfermedad es semejante a la del tifus recurrente epidémico. El tifus de garrapatas en el hombre tiene un carácter epidémico. Se presenta, con más frecuencia, en las épocas cálidas del año, predominantemente en primavera.

Sirven de biotopos a las garrapatas las madrigueras, las grietas, las cuevas, la basura de las construcciones arcillosas, los cobertizos y grutas, en las que tiene lugar la circulación del agente etiológico de la enfermedad, desde los mamíferos salvajes a las garrapatas y viceversa.

Las garrapatas parasitan en los roedores, que constituyen los reservorios de la infección. El agente infeccioso, al ir a parar al descritos: la Borrelia persica (E.Dzhunkovski, 1913); la Borrelia caucásica (S. Kandelaki,1928); la Borrelia latyschewii (M.Sofiev,1941) y otras, que representan agentes etiológicos de enfermedades zoonósicas.

Morfología. Las borrelias del tifus recurrente de garrapatas son, morfológicamente, semejantes a los agentes etiológicos del tifus recurrente epidémico.

Cultivo. El cultivo de esta borrelia se lleva a cabo en el medio de Geltzer, que consta de suero de conejo, calentado a 56-58°C y un volumen igual de solución isotónica de sal común, con trocitos de albúmina coagulada de huevo de gallina.

Estructura antigénica y clasificación. Se conocen algunas especies de borrelias patógenas para el hombre y los animales. En la URSS se han descrito tres especies. No es posible hacer su diferenciación, basándose en las propiedades serológicas y morfológicas, por lo que los mejores resultados se obtienen con el método biológico.

Resistencia. La resistencia del agente etiológico del tifus recurrente de garrapatas es casi la misma que la del tifus recurrente de los piojos, aunque aquél es más resistente al salvarsán y sus derivados.

Patogenicidad para los animales. En condiciones naturales, el agente etiológico del tifus recurrente parasita en el organismo de los roedores salvajes y de los animales insectívoros, desde los cuales van a parar a las garrapatas del género Ornithodorus. Entre los animales de laboratorio, los cobayos son susceptibles a las borrelias del tifus recurrente de garrapatas, mientras que son resistentes a las borrelias del tifus recurrente de los piojos. En cambio, los ratones blancos y las ratas son susceptibles a ambas especies de borrelias.

Patogénesis y entermadad humana. La patogénesis de esta enfermedad es semejante a la del tifus recurrente epidémico. El tifus de garrapatas en el hombre tiene un carácter epidémico. Se presenta, con más frecuencia, en las épocas cálidas del año, predominantemente en primavera.

Sirven de biotopos a las garrapatas las madrigueras, las grietas, las cuevas, la basura de las construcciones arcillosas, los cobertizos y grutas, en las que tiene lugar la circulación del agente etiológico de la enfermedad, desde los mamíferos salvajes a las garrapatas y viceversa.

Las garrapatas parasitan en los roedores, que constituyen los reservorios de la infección. El agente infeccioso, al ir a parar al intestino de la garrapata, llega a los 10-12 días a la cavidad bucal y, desde ésta, se difunde por todo el organismo.

La penetración de las borrelias en los oviductos y en los huevos de las garrapatas hace posible la transmisión transovárica de aquéllas. La contagiosidad de la garrapata se conserva durante toda su vida, a veces, durante más de 10 años. Las personas se contagian por la picadura de las garrapatas. En el lugar de la picadura se desarrolla una pápula (lesión primaria).

La enfermedad se caracteriza por los accesos repetidos; la duración de éstos es de 1-2 días. El número de accesos puede ser de 5-7-9 y más todavía; la remisión del acceso oscila entre algunas horas hasta 6-8 días.

Inmunidad. Las borrelias del tifus recurrente de los piojos y de las garrapatas son diferentes, desde el punto de vista inmunológico. Entre la población de las zonas endémicas, la inmunidad se adquiere desde la temprana infancia, lo que se demuestra por la presencia de los anticuerpos en el suero de la sangre de la población indígena. Enferman, fundamentalmente, las personas recién llegadas.

Diagnóstico de laboratorio. Se llevan a cabo: 1) el examen microscópico de la sangre en gota gruesa y frotis; 2)la inoculación experimental de los cobayos (se inyecta 0,5-1,0 ml de sangre, subcutáneamente, o 1-2 gotas en la conjuntiva ocular). Los animales enferman a los 5-7 días. En la sangre se encuentran grandes cantidades de borrelias.

Tratamiento. Se administra a los enfermos clortetraciclina, oxitetraciclina, cloromicetina, albomicina, así como también penicilina con estreptomicina. Los preparados arsenicales (novarsenol y otros) son poco efectivos.

Profilaxis. La profilaxis se efectúa poniendo en práctica las medidas destinadas a la destrucción de las garrapatas y los roedores, el descubrimiento precoz de la enfermedad, la hospitalización de los enfermos y el cumplimiento de las reglas de higiene individual (defensa de las personas contra las picaduras de las garrapatas).

Además de la forma del Asia Central, se han descrito cerca de 20 unidades nosológicas, independientes, de tifus recurrente de garrapatas (hispánico, balcánico, iranio, indio, africano, norteamericano y muchos otros), que se producen por serotipos especiales de borrelias.

Enfermedades del tipo del tifus recurrente, de diferente etiología, se encuentran en muchos países de todo el mundo. En 1957-1958 se registraron 9.508 enfermos en países de Africa, Europa y Asia.

AGENTE ETIOLOGICO DE LA FUSOESPIROQUETOSIS

La Borrelia vincenti (G. Vincent, 1906) representa filamentos encorvados, formando espirales, de una longitud de 8-12 micras y un grosor de 0,3 micras, que tienen de 3 a 8 ondulaciones y son gramnegativas. En asociación con fusobacterias (fig.123), estas borrelias producen en el hombre una angina ulceromembranosa, la fusoespiroquetosis (angina de Plaut-Vincent, estomatitis ulcerosa, el noma y otros procesos ulceronecróticos).

El Fusobacterium fusiforme (A. Veillon y A. Zuber, 1898) tiene forma de bacilos fusiformes, de 5 a 16 micras de longitud y 0,5 a 1 micra de grosor, con terminaciones agudas. También se encuentran algunos ejemplares filiformes, hasta de 100-200 micras de largo, que se desintegran en bastoncitos cortos y formas cocáceas. El citoplasma de las fusobacterias es homogéneo o granuloso. Las células son gramnegativas, inmóviles. Crecen a 37 °C en condiciones anaerobias, en medios que contengan proteínas (sangre, suero). En los medios sólidos forman colonias lisas, incoloras o ligeramente grisáceo-amarillentas, que no licuefacen la gelatina, forman indol y fermentan la glucosa, la sacarosa, la maltosa, la levulosa y, a veces, la lactosa, con formación de ácido. Las fusobacterias se encuentran en las lesiones ulcerosas de la cavidad bucal humana, de los órganos genitales y en la apendicitis.

Estas dos especies de bacterias, condicionalmente patógenas, se encuentran, con mucha frecuencia, en asociaciones, que se mani-

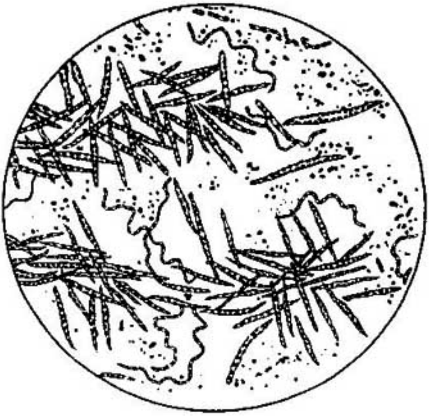


Fig. 123. Borrelias y fusobacterias

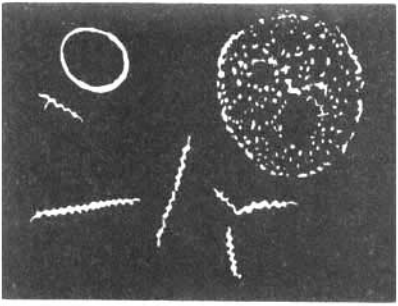


Fig. 124. El agente etiológico de la sífilis, sobre fondo negro

fiestan en diferentes formas de parasitocenosis. La disminución de la resistencia del organismo condiciona la activación y el desarrollo de formas clínicamente evidentes de fusoespiroquetosis.

Para el tratamiento se emplea penicilina o novarsenol.

La profilaxis se realiza cumpliendo medidas sanitario-higiénicas generales: mantenimiento de la cavidad bucal en buen estado, prevención de los enfriamientos locales y generales, fortalecimiento sistemático del organismo, tratamiento oportuno de los procesos inflamatorios de las fosas nasales y de la nasofaringe, de las tonsilitis,de las corizas crónicas y de otras enfermedades.

AGENTE ETIOLOGICO DE LA SIFILIS

El treponema pálido fue descubierto en el año 1905 por F. Schaudinn y E. Hoffmann.

Morfología. El agente etiológico de la sífilis (Treponema pallidum) pertenece al género de los treponemas. El cuerpo del microorganismo tiene la forma de un hilo enroscado en espiral, formado por 14-17 espiras pequeñas y uniformes (fig. 124). El tamaño del treponema es de 6 a 14 micras de longitud y de 0, 25 a 0,3 micras de grosor. Son móviles (poseyendo la facultad de moverse girando, avanzando, doblándose y en forma ondulante). Fijan mal los colorantes. Por el método de Romanovski-Giemsa se colorean en un tono rosa pálido, lo que se explica por la escasez de nucleoproteidos en el organismo del treponema.

Cultivo. El treponema pálido es un microorganismo extraordinariamente exigente, que no crece en los medios usuales y que se desarrolla a 35°C en condiciones anaeróbicas, en medios que contienen líquido ascítico y tejido cerebral. Los límites de su crecimiento se encuentran entre las temperaturas de 34 y 40° C. El agente de la sífilis se cultiva en un medio compuesto de dos partes de agar al 2%, una parte de líquido ascítico y trocitos de riñón estéril de conejo; después de hacerse las siembras, el medio se cubre con una capa de parafina o de aceite de vaselina. El treponema pálido se desarrolla bien en los tejidos de la corioalantoides del embrión de pollo y en el suero de conejo, al que se han agregado trocitos de tejido cerebral, bajo una capa de aceite de parafina.

La obtención de cultivos puros de treponemas presenta grandes dificultades. El cultivo prolongado de los treponemas se acompaña de la pérdida de su virulencia. Tales cultivos, adaptados al medio nutritivo, han recibido la denominación de "razas de cultivo", a diferencia de las "tisulares", que poseen propiedades patógenas y que se mantienen en las condiciones de laboratorio en los conejos por medio de pases. En cuanto a sus cualidades antigénicas, las cepas "de cultivo" y las "tisulares" también se diferencian entre sí.

Estructura antigénica y clasificación. No se han encontrado tipos que sean diferentes serológicamente. Algunos autores sostienen, que existen dos variedades de agentes etiológicos de la sífilis: uno dermatotropo y otro neurotropo. Sin embargo, no parece ser que tal diferenciación esté justificada. El treponema sifilítico no posee un tropismo manifiesto, afectando diferentes órganos y tejidos, incluido el sistema nervioso. No cabe duda alguna de que existen cepas diferentes de treponema sifilítico; algunos de ellos se utilizan para el diagnóstico de laboratorio en calidad de antígenos para la reacción de Wassermann. Las cepas de cultivo se distinguen entre sí por toda una serie de caracteres: modificaciones del pH del medio, grado de anaerobiosis, formación de indol, producción de ácido sulfhídrico y su comportamiento ante los hidratos de carbono. Muchas cepas de cultivo poseen propiedades hemolíticas con respecto a los eritrocitos humanos, de carnero, de caballo, de conejo y de cobayo. El treponema sifilítico contiene en su composición complejos polisacarídicos, lipídicos y proteínicos, que poseen propiedades antigénicas sumamente complejas y una especificidad elevada.

Resistencia. El treponema pálido se conserva durante prolongado tiempo en los tejidos afectados, conservados en frío. A la temperatura de 45-48°C sucumbe en el término de una hora y a la de 55°C en 15 minutos; es sensible a los ácidos y otras substancias desinfectantes, así como también a la desecación.

Patogenicidad para los animales. El treponema pálido es poco patógeno para los animales, con excepción de los monos, aunque muchos autores han conseguido resultados positivos inoculando conejos en la córnea ocular y en el testículo. Gracias a la sífilis experimental se han podido estudiar las cuestiones de inmunidad, de quimioterapia específica y de cultivo del agente etiológico de la sífilis.

Patogénesis y enfermedad humana. La fuente de origen de la enfermedad es el hombre enfermo. La enfermedad se transmite por vía genital, así como también en la vida de relación (a través de vasijas y de otros objetos). El agente infeccioso se localiza, en un comienzo, en las membranas mucosas de los órganos genitales, la cavidad bucal o la piel. En el lugar de su penetración, el treponema se multiplica provocando diversas alteraciones destructivas y proliferativas. La sífilis puede transmitirse a través de la placenta (sífilis congénita).

Se distinguen tres períodos de enfermedad. *La sífilis primaria*, que se desarrolla después de un período de incubación, que puede durar de 2 semanas a 3 meses, pero que, generalmente, es de 21-24 días. Se caracteriza este período por la formación de un sifiloma primario, bajo la forma de un infiltrado compacto, con una superficie de erosión o úlcera, que corresponde al lugar por donde penetró el treponema. El fondo y los bordes de la ulceración tienen una consistencia cartilaginosa (de donde viene el nombre de ulcus durum, esclerosis primaria o chancro duro). El sifiloma primario va acompañado de la aparición de una adenitis regional, en forma de ganglios linfáticos aumentados de tamaño y de consistencia. La duración del primer estadio de la enfermedad es, aproximadamente, de 6 semanas.

En el segundo período se observan erupciones cutáneas y mucosas, desarrollo de procesos específicos en los órganos internos, en los huesos y en el sistema nervioso central y periférico. Este período dura de 2 a 3 años, a veces más.

En el tercer período se forman pápulas, tubérculos y gomas o infiltrados gomosos, con tendencia a la desintegración en la piel, en el tejido celular subcutáneo, en los órganos internos, etc. Este período dura varios años.

En algunos casos, pasados 9 a 10 años, se inicia una parálisis progresiva o una tabes dorsal, durante las cuales se localiza el treponema sifilítico, en grandes cantidades, en el tejido encefálico, condicionando la génesis de profundas alteraciones orgánicas en el sistema nervioso central.

Inmunidad. La inmunidad en la sífilis se diferencia, esencialmente, por su carácter, de la inmunidad que se observa en otras enfermedades. El hecho de haber sufrido la enfermedad no se acompaña de la formación de una inmunidad. Las personas curadas pueden volver a infectarse y enfermar. La inmunidad en la sífilis es de tipo infeccioso y se caracteriza por reacciones defensivas celulares (los linfocitos producen fermentos lipolíticos, capaces de lisar los treponemas). La presencia de anticuerpos no equivale a un estado defensivo del organismo.

Es característico de la sífilis la aparición de una manifestación peculiar de la reactividad del organismo: el estado de alergia infecciosa. La disminución de la reactividad se observa durante el período de la sífilis primaria (chancro duro). El incremento de reactividad se manifiesta, más frecuentemente, en los períodos tardíos y se caracteriza por alteraciones profundas de los órganos y tejidos del enfermo.

El estado de alergia puede ponerse en evidencia mediante la prueba intracutánea con luetina, preparada con cultivos de treponema pálido o con tejidos enfermos.

Diagnóstico de laboratorio. Durante los períodos primario y secundario de la enfermedad se llevan a cabo investigaciones microscópicas de las secreciones de las ulceraciones, de las erosiones, de las pápulas o de los materiales obtenidos, por punción, de los ganglios linfáticos regionales. El material se examina sobre fondo oscuro y en frotis; las preparaciones se colorean por el método de Romanovski-Giemsa, por el método de Burri o por el método de argentación de Morosov. Es indispensable hacer la diferenciación del treponema pálido respecto de otros representantes apatógenos de este género, que habitan en los órganos genitales externos (Borrelia refringens, T. genitalis)y en la cavidad bucal (T. microdentium, T. mucosum), que son notablemente más burdos y se diferencian por el carácter de sus movimientos y la cantidad de espiras. La investigación sobre fondo oscuro proporciona, casi en el 100% de los casos, resultados positivos.

Se han obtenido buenos resultados con la reacción de inmovilización de los treponemas, basada en la propiedad que tienen los anticuerpos, que se encuentran en el suero de los enfermos, de suspender el movimiento de aquéllos. Para llevar a cabo esta reacción, se toma una suspensión de treponemas, obtenidos del testículo de un conejo infectado, complemento y suero del enfermo que se investiga. La mezcla de estos tres ingredientes se coloca en el termostato a 35°C durante 30 minutos, en una atmósfera que contenga 5% de ácido carbónico y 95% de nitrógeno. La reacción de inmovilización se distingue por su gran especificidad y, por regla general, no da resultados falsos.

Tienen una enorme importancia para el diagnóstico de la sífilis seropositiva, la reacción de Wassermann y las reacciones de precipitación.

La reacción de Wassermann no debe parangonarse con la reacción de Bordet-Gengou. En la reacción de Bordet-Gengou tiene lugar la adsorción del complemento por el complejo específico de antígeno y anticuerpo. En la reacción de Wassermann puede actuar como antígeno un extracto lipídico de órganos de feto sifilítico, lo mismo que lípidos de órganos normales de diferentes animales. Por lo tanto, en la reacción de Wassermann no es indispensable la presencia del antígeno específico.

La esencia de la reacción de Wassermann no se ha podido explicar hasta la actualidad. En la sífilis tienen lugar profundas modificaciones de los tejidos, con formación de complejos heterogéneos, en particular, la perturbación del recambio de los lípidos. Esto condiciona la aparición de autoantígenos, que provocan la formación de los correspondientes anticuerpos, que se encuentran en la sangre del enfermo.

De acuerdo con otra opinión, en los enfermos sifilíticos se origina un incremento de las globulinas y una disminución de su estado de dispersión, lo que favorece su reacción con los extractos lipídicos de diferentes órganos de los animales. De esta manera, se forman complejos diferentes por su tamaño, capaces de adsorber el complemento. Esta teoría, en cierta medida, explica el mecanismo de las reacciones no específicas. No obstante, en la actualidad se considera que los treponemas son antígenos completos. Como quiera que entre los lípidos del treponema y los de los órganos de los animales no existen diferencias esenciales, al penetrar aquéllos en el organismo, suscitan la formación de anticuerpos-antilípidos capaces de entrar en combinación, en las reacciones de precipitación y de fijación del complemento, tanto con los antígenos del treponema, como con los lípidos de los órganos de los animales.

Más verosímil nos parece la opinión de que la reacción de Wassermann está condicionada por factores inmunológicos y fisicoquímicos. La comprobación de esto se ve en el hecho de que la reacción de fijación del complemento es más efectiva y sensible cuando se practica con antígeno de treponemas sifilíticos, obtenidos de los tejidos de conejos, inoculados con el Treponema pallidum.

La reacción de Wassermann da resultados positivos en el período primario de la enfermedad en la mitad de los casos, pero no antes de que hayan transcurrido 2 a 3 semanas desde el momento de la aparición del chancro o 5-6 semanas desde el del contagio. En el período secundario, la reacción de Wassermann se hace positiva en el 90% de los casos; en el período terciario, por término medio, en el 75%, sobre todo, cuando se trata de enfermos que no se han tratado o que lo han sido incorrectamente. En la parálisis progresiva, la reacción da resultados positivos en el 95-98% de los casos y, en la tabes dorsal, en el 50-70%. En los niños recién nacidos y en los lactantes, enfermos de sífilis, la reacción suele dar resultados negativos; en los niños, enfermos de sífilis congénita, la reacción se hace positiva únicamente después de haber transcurriro de 2 a 3 meses desde el momento del nacimiento.

La reacción de Wassermann, junto con los datos clínicos y las reacciones de precipitación, sirven como métodos de control de la calidad del tratamiento. Después del tratamiento específico de la sífilis primaria y secundaria seropositivas, la reacción se hace negativa al mes y medio o a los dos meses. En los casos de sífilis terciaria, la reacción puede persistir positiva durante mucho tiempo (de un año a año y medio y aún más). Es indispensable recordar, que la negativización de la reacción de Wassermann no puede servir de criterio único para admitir la curación de la sífilis.

La reacción de Wassermann puede hacerse positiva durante el embarazo, comenzando desde el octavo mes, así como después del parto; también puede dar resultados positivos en el paludismo, la tuberculosis, en algunas enfermedades producidas por virus o por protozoos, en la lepra, en el pénfigo, en las leptospirosis, en los casos de tumores malignos, después de la menstruación, en los casos en que se han ingerido bebidas alcohólicas la víspera del día en que se ha realizado la toma de sangre o se han ingerido comidas grasas, algunos medicamentos, narcóticos o se han inyectado sueros extraños, etc.

Las reacciones de Wassermann positivas, no específicas, se hacen negativas cuando se las repite, dos o tres veces, con intervalos de 10 a 15 días. Con el método de titulación de los sueros, se pueden diferenciar las reacciones positivas de las positivas falsas (en los casos de sífilis secundaria reciente se observan títulos elevados; en los enfermos sifilíticos, que dan falsas reacciones positivas, se encuentran títulos bajos).

En la práctica del diagnóstico de la sífilis se emplea en gran escala las reacciones de precipitación: la reacción de Sachs-Witebski (del citochol) y la reacción de Kahn. El suero se mezcla con un antígeno lipídico especial (extracto alcohólico de diferentes órganos de animales), al que se han agregado substancias balsámicas (colesterina). En el caso de reacción positiva se precipitan pequeños granos o grumos, mientras que, cuando la reacción es negativa, aparece sólo un enturbiamiento homogéneo.

Tratamiento. Está admitido el tratamiento con penicilina, preparados de arsénico, de mercurio, de bismuto y de yodo. Para el tratamiento de los enfermos en estadio de parálisis progresiva, en 1876 A. Rosenblum y en 1917 Wagner-Jauregg, aconsejaron emplear la piroterapia, provocada mediante la inoculación de plasmodios del paludismo de los monos; más tarde, con los mismos fines, se utilizó la inoculación de los agentes etiológicos del tifus recurrente o del sodoku. En la actualidad, se emplea en calidad de agente pirogénico, el pirogenal, en combinación con penicilina y bioquinol.

Profilaxis. Consiste en el diagnóstico oportuno de la sífilis, su tratamiento efectivo, el trabajo sanitario-educativo entre la población, en la organización de la vida diaria. La liquidación del paro forzoso, de la desigualdad de derechos de las mujeres, de las casas de tolerancia y de las condiciones primitivas de vida, han condicionado la brusca disminución de la morbilidad por sífilis en la Unión Soviética y en los países de las democracias populares.

Semejante a la sífilis es también la *sífilis endémica árabe* (denominada, localmente, "bejel"). A diferencia de la sífilis, el bejel ataca la piel, las mucosas y los huesos, pero no afecta al sistema circulatorio ni al nervioso. La enfermedad está muy difundida en las zonas aldeanas de los países árabes, preferentemente, entre la población infantil.

Entre las variedades de la sífilis se cuenta, también, la frambesia, producida por el Treponema pertenue. La frambesia se encuentra en los países tropicales (Africa, Ceilán, América del Sur, América Central, la India, Indochina, China Meridional, Indonesia y Australia Septentrional). Esta enfermedad ataca, predominantemente, a la población indígena, que vive en malas condiciones. La frambesia es una afección endémica social típica. La frambesia y la sífilis ofrecen la particularidad de producir una inmunidad cruzada.

En América del Sur, Colombia y América Central, en la India Occidental y, a veces, en Cuba, se encuentran casos de la enfermedad, denominada "pinta", que es producida por una variedad de treponema pálido, el Treponema carateum.

Para el tratamiento se emplean preparados antisifilíticos (penicilina, de efectos prolongados, así como la clortetraciclina, la oxitetraciclina y la cloromicetina).

LEPTOSPIRAS PÁTOGENAS

Las leptospiras patógenas son agentes etiológicos de enfermedades zoonósicas, que se dividen en leptospirosis ictérica y anictérica.

La leptospirosis ictérica (enfermedad de Vasiliev-Weil, leptospirosis íctero-hemorrágica) es producida por la Leptospira icterohaemorrhagiae (R. Inado, G. Ido, 1915).

Entre los agentes etiológicos de la leptospirosis anictérica (fiebre hídrica, fiebre otoñal de las praderas, gripo-tifosa, del limo, septenaria, etc.) se incluyen algunas variedades y tipos serológicos de leptospiras: la Leptospira grippotyphosa, la Leptospira tarassowi, la Leptospira ponoma y muchas otras, descritas en diversos países.

Morfología. Las leptospiras son microorganismos que tienen 12 a 18 pequeñas espiras primarias, muy próximas las unas a las otras, recordando un muelle apretado, con extremidades encorvadas, abultadas. Constan de un cilindro protoplasmático y de un filamento-eje rígido; también presentan espirales secundarias, que le dan forma de S (fig. 125). La longitud de la leptospira es de 6-9 (a veces 20-25) micras, con un grosor de 0,25 a 0,30 micras. Son móviles, haciendo movimientos giratorios, de deslizamiento o pendulares. Morfológicamente, no se diferencian las leptospiras ictéricas de las anictéricas, diferenciándose únicamente por su estructura antigénica. Las leptospiras toman mal los colorantes de anilina, pero se colorean por el método de Romanovski-Giemsa en color rosa pálido.

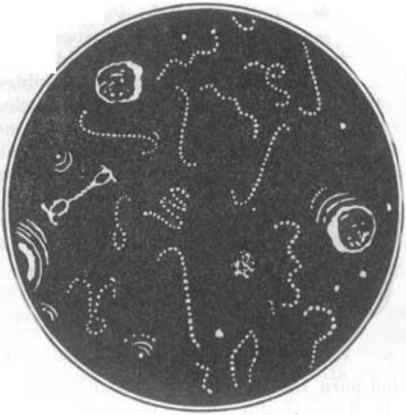


Fig. 125. Leptospiras de la ictericia infecciosa

Mediante el empleo de mordientes pueden colorearse con más intensidad los frotis de leptospiras, que también pueden investigarse por los métodos de Burri y de Morosov. Las leptospiras difractan débilmente la luz. Su coloración con los diferentes métodos tintoriales se acompaña de alteraciones morfológicas.

Las leptospiras son polimorfas, pudiendo perder la propiedad de generar formas C y S. En un mismo cultivo, se observa polimorfismo, que puede presentar un carácter simétrico, cuando se modifican las dos terminaciones de la leptospira, y asimétrico, cuando sólo se modifica un gancho terminal. Pueden encontrarse formas alargadas y cortas. Las alteraciones morfológicas de las leptospiras aparecen muy pronto después de su aislamiento del organismo.

Cultivo. Las leptospiras crecen en medios nutritivos líquidos y semilíquidos, que contengan suero sanguíneo, y en el medio de Verwoort-Wolff, que consta de 1 g de peptona, 0,5 g de NaCl, 1.000 ml de agua corriente, 5-10 ml de la mezcla tapón de fosfatos de de Sorensen y 10% de suero inactivado de conejo. Las leptospiras se desarrollan bien en medio compuesto de sangre hemolizada de conejo, a la que se ha agregado 0,1% de agar de carne peptonado, con un pH de 7,2 a 7,4.

La temperatura óptima de cultivo es la de 28-30°C, cultivándose las leptospiras, en condiciones anaerobias, durante 7-10 días, cubriéndose los cultivos con parafina líquida o con aceite de vaselina.

Estructura antigénica y clacificación. Por sus caracteres serológicos, las leptospiras se dividen en grupos, tipos y cepas. D. Bergey distingue 7 grupos y 20 serotipos, G. Wildfuhr, 44 serotipos. En 1962 se conocían 88 tipos y subtipos de leptospiras, de los cuales se han encontrado 20 en la URSS. Las propiedades antigénicas de las leptospiras se determinan por las reacciones de aglutinación y de lisis. Las leptospiras no producen toxinas solubles. Substancias tóxicas se encuentran, únicamente, en las leptospiras vivas, que parasitan en el organismo de los animales y del hombre.

Resistencia. Las leptospiras son resistentes a las bajas temperaturas, conservándose en el agua durante muchos meses. Son muy sensibles a la desecación, a los ácidos; a la temperatura de 56°C sucumben en el término de 30 minutos. Se disuelven rápidamente en la bilis y en los ácidos biliares.

Patogenicidad para los animales. En condiciones naturales, las leptospiras de la ictericia infecciosa son patógenas para las ratas. Con las leptospiras de la infección anictérica se infectan los roedores del tipo de los ratones y el ganado vacuno. Enferman de leptospirosis más de 80 especies de animales domésticos y salvajes. Entre los animales de laboratorio, son susceptibles al agente de la leptospirosis ictérica, los cobayos, cuando se les inocula intraperitonealmente: en tales animales, a los 2-3 días se desarrolla caquexia, múltiples hemorragias e ictericia, sucumbiendo al 5° ó 6° día de enfermedad. En los órganos de los cobayos se encuentra una gran cantidad de leptospiras, sobre todo, en el hígado y en los riñones. Los agentes etiológicos de la leptospirosis anictérica son patógenos para los ratones blancos, en los que provocan lesiones hemorrágicas de la piel. Frotando la piel de los cobayos con leptospiras o bañando a los animales en embalses, contaminados con leptospiras, también se desarrolla en los mismos el cuadro clínico de la enfermedad, a veces, con manifestaciones de ictericia.

Patogénesis y enfermedad humana. La fuente de leptospirosis ictérica la constituyen las ratas, que eliminan leptospiras con la orina al medio circundante (agua, terreno, objetos, productos alimenticios). Se consideran como factores de transmisión el agua y los productos alimenticios, contaminados con leptospiras. La fuente y el reservorio de la leptospirosis anictérica son los roedores del tipo del ratón (ratones campestres, ratas salvajes, etc.), el ganado vacuno, los cerdos y los perros, que eliminen leptospiras con sus orinas. El contagio de las personas tiene lugar al bañarse en embalses contaminados, al consumir agua, durante la época de la siega del heno, así como también, al cuidar ganado enfermo y, en muchos casos, al consumir la leche de vacas enfermas.

En algunos países, en los que existe una amplia red de canales (Holanda, Bélgica y otros), la leptospirosis ictérica adquiere el carácter de una enfermedad profesional, a consecuencia del contacto permanente de las personas con el agua, infectada por las ratas, así como durante el trabajo en los campos de arroz (Japón, Indonesia). Las personas enfermas no son contagiosas y no pueden constituir una fuente de infección humana.

Las vías de penetración del agente etiológico de la leptospirosis ictérica son el aparato digestivo, los tegumentos cutáneos y las mucosas lesionados. La enfermedad presenta un comienzo repentino, con temperatura elevada, dolores de cabeza y musculares, perturbaciones del sistema nervioso central, desarrollo de ictericia, aumento de tamaño y dolorabilidad del hígado, exantemas hemorrágicos, hemorragias nasales, gástricas e intestinales, esplenomegalia, nefritis y anuria. En muchos enfermos se presentan recidivas.

En la patogénesis de las leptospirosis tiene una gran importancia el estado de bacteriemia, que se desarrolla en los primeros días de la enfermedad. Al final de la primera semana, las leptospiras se concentran en el hígado, en el bazo, en los ganglios linfáticos y en la médula ósea, penetrando, más tarde, en los riñones y eliminándose con la orina durante 4 a 6 semanas. Bajo la influencia de las substancias tóxicas, que se forman como resultado de la desintegración de las leptospiras, sufren alteraciones las células del hígado y de otros órganos. Se desarrolla una degeneración parenquimatosa y, en parte, adiposa de las células hepáticas y edema del tejido intercelular; en el bazo se observan focos hemorrágicos; en los riñones, manifestaciones de nefritis hemorrágica.

La penetración del agente etiológico de las leptospirosis anictéricas tiene lugar a través de la piel y de las mucosas lesionadas, por intermedio de los productos alimenticios o de agua, durante el baño en embalses contaminados o por contacto con materiales infectados. Los roedores pequeños (ratones de campo) y el ganado vacuno son reservorios, entre los que se ha comprobado la existencia de portadores prolongados.

La enfermedad se registra durante el período de primavera y de verano.

La leptospirosis anictérica (fiebre hídrica) se caracteriza por su brusco comienzo, con escalofríos, cefalalgia intensa, dolores óseos y articulares, anorexia, náuseas, atonía, aumento de tamaño del hígado y del bazo, a veces un estado tífico y de depresión psíquica, delirio, insomnio, obnubilación de la conciencia y exantemas de carácter polimorfo, con hemorragias por todo el cuerpo. No se presenta, por regla general, ictericia o sólo se observa en raros casos. La enfermedad, por regla general, termina por la curación, aunque, a veces, aparecen complicaciones graves, como meningitis, enturbiamiento del cuerpo vítreo, iridociclitis, alopecia y, en las embarazadas, abortos, etc.

Inmunidad. El padecimiento de la enfermedad transmite al organismo una inmunidad tipoespecífica, cuyo mecanismo está asociado a la presencia de anticuerpos. Al 8°-10° día de enfermedad, en el suero sanguíneo de los enfermos se encuentran aglutininas y lisinas, al título de 1:50.000-1:150.000. Los anticuerpos se conservan durante muchos años.

Diagnóstico de laboratorio. El diagnóstico de laboratorio consiste en lo siguiente:

1) Examen microscópico, en fondo oscuro, de gotas gruesas y frotis de sangre citratada, de líquido cefalorraquídeo, sangre y órganos de los roedores.

2) Obtención de hemocultivos y de urinocultivos. Al 3°-4° día de la enfermedad, se toma sangre de los enfermos y se siembra en tres tubos de ensayo, en los que se depositan 10, 20 y 40 gotas, respectivamente, se cubren con aceite de vaselina y se cultivan a 28-30°C. Para practicar el urinocultivo se siembra orina durante la 2ª-3ª semana de enfermedad.

3) Reacción de aglutinación (ver fig. 70) y lisis con el suero de los enfermos convalecientes, que se practica desde el momento en que se observa el descenso febril y hasta después de dos meses de haber transcurrido la enfermedad. Para ellas se emplean todas las especies posibles de leptospiras. Tiene importancia diagnóstica la reacción positiva con diluciones de suero, no inferiores al 1:400.

4) Reacción de fijación del complemento.

5) Inoculación experimental de cobayos con sangre del enfermo (en los primeros días de la enfermedad, antes de la aparición de la ictericia). Para estos fines, se inyectan, intraperitonealmente, de 2 a 3 ml de sangre del enfermo. A los 2 o 3 días se investiga el exudado y la sangre del cobayo, para determinar la presencia de las leptospiras.

Tratamiento. Se emplean penicilina, clortetraciclina, oxitetraciclina y suero antileptospiroso polivalente o gammaglobulina antileptospirosa.

Profilaxis. La leptospirosis ictérica se evita cumpliendo las instrucciones para la realización de medidas de carácter sanitario general y la desratización. En algunos casos, se procede a la vacunación de la población.

Para la profilaxis de la leptospirosis anictérica hay que investigar la existencia de casos de enfermedad entre el ganado vacuno, llevar a cabo la esterilización del agua, prohibiéndose el baño en embalses que están contaminados. Se recomienda también proteger las manos durante el trabajo con estiércol y llevar a cabo la desratización.

Con fines profilácticos se emplea la vacuna, que consta de suspensiones de los tipos más difundidos de leptospiras muertos por calentamiento.

MICOPLASMAS PATOGENOS

Durante mucho tiempo no se habían logrado precisar los micoplasmas. E. Nocard, E. Roux y otros aislaron de los pulmones los agentes etiológicos de la perineumonía o de la pleuroneumonía del ganado vacuno, que recibieron la denominación de PPO (Pleuro-Pneumonia-Organism); más tarde, fueron aislados también agentes etiológicos de enfermedades humanas, semejantes a la pleuroneumonía y que fueron denominados PPLO (Pleuro-Pneumonia-Like-Organism). En un comienzo, se les consideró como virus de gran tamaño, pertenecientes al grupo de la ornitoso-psitacoso-linfogranulomatosis. D. Bergey (1957) incluyó a los organismos de este grupo en el género Mycoplasma, de la familia de las Mycoplasmataceae, del orden Mycoplasmatales y la clase Schizomycetes.

Morfología. Los datos fundamentales acerca del tamaño, la forma y la estructura de estos microorganismos se han dado en la parte general (ver págs. 50-51). La especie patógena para el hombre, el Mycoplasma hominis, tiene una estructura micelar, de la que son características las formaciones abastonadas, de 2 a 5 micras de longitud. Con microscopio electrónico también se han observado formas semejantes a cocos.

Cultivo. Los micoplasmas son aerobios y aerobios facultativos. Su temperatura óptima de crecimiento es de 37°C. En el agar-sangre forman zonas reducidas de hemólisis, mientras que en los medios sólidos crecen con un aspecto granujiento, que al 3er-7° día de cultivo originan colonias redondas de un diámetro entre 10 y 500 micras. Los micoplasmas se desarrollan en el caldo, dando lugar a la formación de un enturbiamiento y de un precipitado finamente granujiento. El cultivo de los micoplasmas se hace en medios que tienen un pH entre 7,0 y 8,0 y que contienen suero o líquido ascítico, en condiciones aerobias, a 37°C de temperatura. Para algunas cepas se agrega al medio 10% de ácido carbónico. Algunos micoplasmas han resultado ser anaerobios obligados. La adición de extractos de levadura a los medios acelera su crecimiento. Pueden también cultivarse en medios desprovistos de suero, si contienen 0,02% de hemoglobina y 0,01% de cisteína. Los micoplasmas se desarrollan bien en la corioalantoides del embrión de pollo.

Propiedades enzimáticas. Muchas de las especies de micoplasmas fermentan la glucosa, con formación de ácido. El agente etiológico de la Pleuroneumonía fermenta la glucosa, la maltosa, la dextrina, el almidón, el glucógeno y, a veces, la levulosa, la galactosa y la manosa.

Estructura antigénica y clasificación. Según D. Bergey, en el género de los micoplasmas se incluyen 15 especies. El micoplasma que es patógeno para el hombre (Mycoplasma hominis) consta de dos tipos: el tipo I no es patógeno para los ratones, mientras que el tipo II provoca en estos roedores abscesos localizados, cuando se les inyecta subcutáneamente. Los micoplasmas poseen una especificidad de especie y otra de tipo.

Toxicogénesis. Las cepas aisladas de los ratones generan una exotoxina termolábil. Los filtrados de cultivos de micoplasmas son tóxicos para los ratones. De los micoplasmas se ha aislado también una toxina relativamente termostable.

Resistencia. La mayoría de las cepas muere a temperaturas de 54-55°C en el transcurso de 15 minutos. Los micoplasmas son extraordinariamente sensibles a todas las substancias desinfectantes, a la desecación, a los ultrasonidos y a otras influencias físicas.

Patogenicidad para los animales. Los micoplasmas producen la pleuroneumonía del ganado vacuno (Mycoplasma mycoides); algunas variedades de esta bacteria son los agentes etiológicos de la pleuroneumonía de las cabras. Se han encontrado micoplasmas en los procesos inflamatorios de los genitales (Mycoplasma bovigenitalium), en la agalactia de las ovejas y de las cabras (Mycoplasma agalactiae); los micoplasmas afectan también a los perros, las ratas, los ratones y las aves.

Patogénesis y enfermedad humana. La especie mejor estudiada es el Mycoplasma hominis, que se encuentra en los casos de pleuroneumonía, de procesos inflamatorios de los órganos genitales, en las uretritis no específicas, en las prostatitis, las artritis no gonocócicas, en afecciones semejantes a las producidas por las tricomonadas, las endocarditis, las afecciones sépticas y de otro género. Es muy verosímil que las infecciones provocadas por los micoplasmas estén muy difundidas entre las personas y los animales, pero su descubrimiento se ha venido haciendo con muchas dificultades, a consecuencia de que los métodos de laboratorio, para su diagnóstico, estaban poco perfeccionados; de aquí que, hasta ahora, los micoplasmas se hayan incluido en diversos grupos de microorganismos, entre ellos, los virus. Se considera que los micoplasmas son patógenos condicionales y que provocan enfermedades en el hombre, cuando desciende, bruscamente, la resistencia de éste.

El segundo representante de este género de microorganismos es el Mycoplasma Pneumoniae, agente etiológico de las neumonías atípicas primarias (PAP), de las laringitis hemorrágicas y de la inflamación ampulosa del tímpano del oído. En 1944, M. Eaton aisló de los esputos de enfermos un agente filtrable, que, aplicándolo en inoculación intranasal a las ratas del algodón, provocaba en ellas una neumonía. Más tarde, las investigaciones de R. Chanock, L. Hayflick y M. Barile confirmaron que el agente de Eaton pertenecía también a los micoplasmas.

Inmunidad. Después de haber padecido de pleuroneumonía, en el ganado vacuno, en las ovejas y en las cabras queda una inmunidad firme y prolongada. En lo que se refiere a la inmunidad en los casos de enfermadad humana, la cuestión está aún poco estudiada y parece depende, fundamentalmente, de la resistencia general del organismo.

Diagnóstico de laboratorio. Para hacer la diferenciación de los micoplasmas respecto a otros microorganismos se emplean métodos de investigación morfológicos, culturales, bioquímicos y biológicos. En particular, en la neumonía atípica se incrementa, en el suero de los enfermos, el título de las aglutininas no específicas, frías, respecto a los eritrocitos humanos del grupo I y los anticuerpos específicos contra el agente de Eaton. Entre otros caracteres diferenciales del Mycoplasma pneumoniae, se cita el crecimiento en el medio acelular PPLO-Difco, en forma de colonias típicas, la hemólisis de los eritrocitos en el medio y la fermentación de los hidratos de carbono, así como la presencia en los filtrados de diminutas formaciones, que tienen unas dimensiones de 180-250 milimicras. Este micoplasma produce la neumonía de las ratas del algodón. En los cultivos de tejidos y en los embriones de pollo no produce efectos citopatógenos.

Tratamiento. Los medicamentos más eficaces son la clortetraciclina, la oxitetraciclina, la estreptomicina y la cloromicetina. Las sulfamidas, la penicilina y la eritromicina no poseen cualidades terapéuticas en este caso.

Profilaxis. No existen métodos específicos para la prevención de las enfermedades provocadas por micoplasmas. La profilaxis general consiste en mantener, lo más elevada posible, la resistencia general del individuo.

FORMAS L DE BACTERIAS

La historia del descubrimiento y las propiedades fundamentales de las formas L de bacterias se han expuesto en la parte general (ver pág. 43). Estas formas representan una variación particular de las bacterias y se caracterizan por tener caracteres comunes para varias especies.

Morfología. Bajo la influencia de la acción de los rayos ultravioletas y roentgenológicos, del enfriamiento, del fenol, de los fagos, de los anticuerpos, de aminoácidos, de la penicilina, de la cloromicetina, las bacterias adoptan, con bastante frecuencia, una forma L. Este proceso se acompaña de modificaciones de la composición química de las células, con bloqueo de la síntesis de combinaciones de elevado peso molecular en el protoplasto, en la cubierta celular, con pérdida en ésta del ácido diaminopimélico. La modificación de la cubierta celular y del protoplasma condiciona la transformación de las formas bacterianas típicas, en elementos esferoides.

Las bacterias de forma L son idénticas, por su morfología, aunque pertenezcan a distintas especies. Constan de estructuras esféricas, de un diámetro de 10 a 20 micras, ramificadas, con vacuolas, semejantes a ampollas , con partículas submicroscópicas (de 250 a 300 milimicras) y de elementos filtrables, de 125 a 300 milimicras. El aspecto ramificado, en forma de grandes cintas, se observa, más frecuentemente, en las bacterias grampositivas (como el corynebacterium de la difteria) y, más raras veces, en las gramnegativas (las salmonellas del tifus abdominal y otras). Las estructuras submicroscópicas poseen un intenso movimiento browniano. En algunas cepas se han descrito fenómenos de locomoción activa de las grandes formas esféricas y la presencia de flagelos en las mismas.

Para las formas L de bacterias es sumamente característico un polimorfismo, condicionado por una discordancia entre el crecimiento y la multiplicación. A consecuencia de la inhibición del proceso de multiplicación, en muchas formas bastonadas aparecen abultamientos en las superficies laterales, que van aumentando intensamente; como resultado de esto, en lugar de la célula bacteriana típica se forma un cuerpo esférico. En otras bacterias, en el estadio inicial de morfogénesis, se observa el crecimiento de grandes bandas o la formación de masas granulosas, sin estructura, o de protoplastos de forma esférica. Las bacterias de forma L se multiplican mediante división, así como por la génesis de formas submicroscópicas, capaces de transformarse en cuerpos esféricos y estructuras más complejas.

Cultivo. Las formas L tienen caracteres generales de cultivo, independientemente de la especie de que procedan. Crecen lentamente en los medios semisólidos (1,4% de agar) o semilíquidos (con 0,4% de agar). En los medios semisólidos forman colonias L diminutas y muy grandes, características, que penetran en el medio o flotan en el mismo. Tienen una consistencia mucosa y constan de dos partes: una periférica, superficial, en forma de dibujo de encaje, y otra central, más firme y oscura, que penetra en el medio. Las colonias pequeñas no se transforman en colonias bacterianas o la reversión, que en ellas se verifica, es mucho menos frecuente en cambio, las colonias grandes revierten con más frecuencia.

Las formas L de bacterias se desarrollan únicamente en los medios que contienen suero humano o equino o líquido ascítico. También se las puede cultivar en medios sintéticos, que constan de sales, aminoácidos, vitaminas y agar, con un pH de 7,6 a 8,0. La frecuencia de formación de las formas L es diferente en las distintas especies de bacterias, oscilando entre 26/1 en el proteo vulgar hasta 20.000/1 en las salmonellas.

Propiedades enzimáticas. La transformación de las bacterias normales en formas L se acompaña de la perturbación de su metabolismo proteínico, hidrocarbonado y mineral, con disminución de la actividad enzimática. Se ha comprobado que en las formas L, junto a la pérdida o inhibición de la capacidad enzimática, se percibe la adquisición de nuevas propiedades bioquímicas, que no existen en las cepas originarias (como la capacidad para fermentar la urea, para sintetizar la flavina, la colesterina y otras).

Estructura antigénica y clasificación. Debido a las profundas modificaciones de la estructura química, tiene lugar también, una modificación de la estructura antigénica. En la mayoría de los casos, se conserva, en determinado grado, la especificidad antigénica de la especie.

Se han hecho intentos de clasificar las formas L y determinar su posición en la sistematización de los microorganismos. Pero esta cuestión sigue oscura y lo más probable es que las formas L no puedan ser incluidas en ningún género o ninguna familia, ya que, por su origen, están relacionadas con aquellas especies, a partir de las que se han formado, como resultado de la variación o a consecuencia de un determinado ciclo de desarrollo (R. Tulian).

Según la clasificación de R. Tulian, las formas L de bacterias pueden diferenciarse de las formas pleomorfas del agente etiológico de la pleuroneumonía y de otros micoplasmas. Todas las formas L descritas las ha reunido este autor en el grupo de las Bacteriopneumonialis; con esta denominación se recalca el origen bacteriano de la forma L y su semejanza con los agentes etiológicos, que se asemejan a los de la pleuroneumonía (micoplasmas). Según la especie bacteriana, de la que se origina la forma L, se diferencian el Bacteriopneumonialis proteus, el Bacteriopneumonialis escherichia, el Bacteriopneumonialis salmonella, etc.

Resistencia. Se ha demostrado que la forma L posee una resistencia muy elevada con respecto a los factores que condicionan la transformación de los cultivos bacterianos en formas L. Por ello, en muchos casos, para sus cultivos se emplean medios nutritivos, que contienen penicilina.

Toxicogénesis y patogenicidad para el hombre y los animales. Es muy discutible la cuestión de las propiedades patógenas de las formas L. La mayoría de los datos que poseemos confirman que las formas L no poseen propiedades patógenas, independientemente de su origen. El aislamiento de formas L del organismo es un hecho poco frecuente. Existen observaciones de que se han encontrado formas L en las enfermedades septicémicas, al hacerse hemocultivos. En las investigaciones experimentales se ha demostrado la posibilidad de que se originen formas L muy patógenas a partir de las bacterias de la neumonía y del tifus abdominal. Por lo visto, tiene una gran importancia la reversión de las formas L a formas bacterianas, lo que puede observarse modificando las condiciones del medio, por ejemplo, adicionando penicilinasa. Junto a células típicas en el cultivo, aislado de animales o de enfermos, se encuentran, con bastante frecuencia y constancia formas L. Las formas L se asemejan a los micoplasmas y, al mismo tiempo, se diferencian esencialmente de éstos. Los micoplasmas poseen una estructura antigénica y propiedades patogénicas constantes, para determinadas especies de animales.

Rickettsias

En 1910, los investigadores norteamericanos G. Ricketts y R. Wilder encontraron en la sangre de enfermos, que padecían de tifus exantemático mejicano ("tabardillo") y en los piojos infectados, microorganismos inmóviles, ovalados, que se coloreaban bipolarmente. En 1913, el investigador checo S. Prowazek encontró en el plasma y en los leucocitos de los enfermos de tifus exantemático unos corpúsculos ovales y alargados, que se coloreaban bien por el método de Romanovski-Giemsa.

En 1916, el investigador portugués E. Rocha Lima generalizó los materiales que se encontraban en la literatura y basándose en sus investigaciones de muchos años llegó a la conclusión de que el tifus exantemático es producido por microorganismos, diminutos polimorfos, que se encuentran en la sangre de los enfermos y en el intestino de los piojos infectados.

Al problema de las rickettsiosis se ha prestado y se sigue prestando mucha atención, consagrándose al estudio de este grupo de enfermedades infecciosas las investigaciones de muchos hombres de ciencia.

Las rickettsias pertenecen a la clase de los Microtatobiotes, orden de las Rickettsiales, familia de las Rickettsiaceae. Los datos acerca de su morfología, cultivo, propiedades enzimáticas y antigénicas, así como la toxicogénesis, fueron expuestos en la parte general de la Microbiología.

La clasificación de las rickettsias se ha dado también en la parte general y de las rickettsiosis fundamentales en la tabla № 31.

La mayoría de las rickettsias son parásitos inocuos. Cerca de 50 tipos de rickettsias diferentes se han encontrado en el intestino y en las glándulas salivales de los pulgones, las chinches y las garrapatas.

AGENTE ETIOLOGICO DEL TIFUS EXANTEMATICO

Morfología. La Rickettsia prowazekii es un microorganismo polimorfo, que se presenta en forma esférica, pero, con más frecuencia, en forma de halterios (pesas de gimnasia) (fig. 126), de bastoncitos o de filamentos (ver fig. 18). Sus dimensiones medias son de 0,5 a 1,0 micras y las máximas de 0,3-0,8 y de 0,7-2,0 micras. Las formas filamentosas alcanzan hasta 40 micras de longitud. Son gramnegativas;

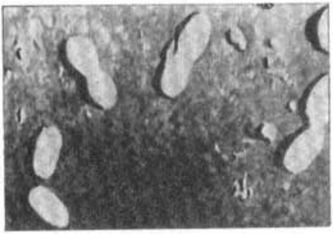


Fig. 126. Rickettsias, en forma de pesas para gimnasia

se colorean bien por la fucsina fenicada, en color rojo (fig. 127, 1) por el método de Romanovski-Giemsa y con la impregnación argéntica por el método de Morosov.

Cultivo. Las rickettsias se multiplican preferentemente en el interior de las células de los endotelios vasculares y de las membranas serosas. Acerca de los métodos de cultivo, ver pág. 108.

Toxicogénesis. Las rickettsias contienen en su composición substancias tóxicas, que no se logran separar de las propias rickettsias por medio de la filtración ni de la centrifugación. La toxina de las rickettsias es termolábil, se destruye a las 66° C y es de naturaleza proteínica. La inyección intraperitoneal o intravenosa a los ratones blancos de una suspensión de rickettsias, produce en estos animales una intoxicación aguda, seguida de muerte, pasadas de 2 a 24 horas.

Estructura antigénica. Las rickettsias de Prowazek contienen dos antígenos: uno termolábil, específico para esta misma rickettsia y otro termostable, común para las rickettsias de Prowazek y las rickettsias del tifus exantemático murino.

Los antígenos solubles de las rickettsias se asemejan, por su acción, a los de algunas bacterias. En 1916 E. Weil y A. Felix aislaron de la orina de enfermos de tifus exantemático el Proteus OX_{19}, que posee la propiedad de aglutinarse en presencia de suero de enfermos de tifus exantemático y de convalecientes. Como se demostró más tarde, el proteo tiene un hapteno polisacarídico (antígeno 0), común con las rickettsias. Para el diagnóstico diferencial se utilizan también otras cepas de Proteus (OX2, OXK, OXL).

Resistencia. En los piojos desecados intactos, las rickettsias se conservan durante 30 días y en las deposiciones secas de los piojos, hasta 6 días. Bajo la influencia de temperaturas de 50° C, las rickettsias mueren al cabo de 15 minutos; bajo la de 56° C, a los 10 minutos; a la de 80° C, en un minuto y a la de 100° C, en treinta se-

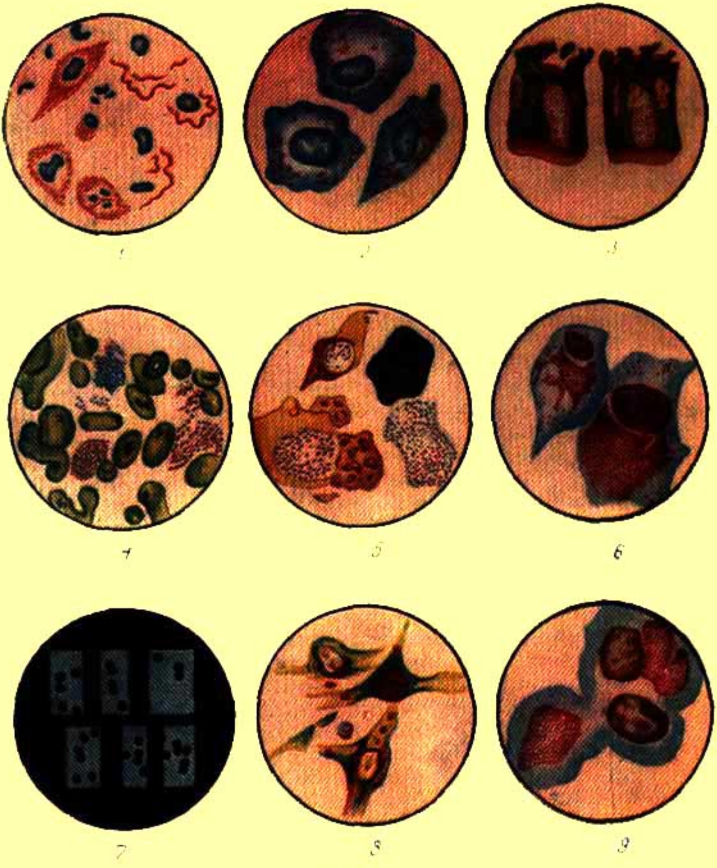


Fig. 127.

1 — Rickettsias prowazeki; 2 — Rickettsia mooseri 3 — agente etiológico de la psitacosis; 4 — agente etiológico de la ornitosis; 5 — agente etiológico del linfogranuloma venéreo; 6 — agente etiológico del tracoma; 7 — virus de la vacuna antivariólica; 8 — cuerpos de Negri (rojos) en las células del Asta de Ammón; 9 — inclusiones en la conjuntivitis blenorrágica de los recién nacidos

gundos. Todas las substancias desinfectantes (solución al 0,5% de ácido fénico, solución al 0,25 de formalina, etc), ejercen sobre las rickettsias una acción mortal, sucumbiendo éstas al cabo de 1-2 horas.

Patogenicidad para los animales. Son susceptibles a las rickettsias los monos, los cobayos y los ratones blancos. En los monos se puede provocar un tifus exantemático, semejante, por su cuadro clínico, al tifus exantemático humano. En los cobayos, la inoculación intraperitoneal de sangre de enfermos de tifus exantemático provoca, pasados de 8 a 12 días, fiebre, con temperaturas elevadas de 1-1,5 grados, durante la cual se encuentra el agente infeccioso en la sangre y en los órganos internos. acumulándose, sobre todo, en el encéfalo. En los ratones blancos, sometidos a narcosis etérea e inoculados intranasalmente, se desarrolla una neumonía.

Patogénesis y enfermedad humana. En 1876 O. Mochutkovski, por primera vez, demostró en experiencias llevadas a cabo en sí mismo, que la sangre de personas enfermas de tifus exantemático tiene propiedades infectantes, emitiendo la opinión de que el tifus exantemático se trasmitía por parásitos chupadores de sangre. En 1909, Ch. Nicolle y sus colaboradores corroboraron la exactitud de esta opinión y demostraron la transmisión del tifus exantemático a través de los piojos de los vestidos (Pediculus vestimenti).

La fuente de la enfermedad es el hombre enfermo, siendo el agente transmisor el piojo de los vestidos. Después de haber chupado sangre de un enfermo de tifus exantemático, el piojo de los vestidos se hace infectante al cabo de 3-10 días, preferentemente entre el 4° y el 5° días. Las rickettsias se desarrollan a la temperatura de 30° C en el intestino de los piojos (en las células del epitelio de la mucosa intestinal). Como resultado del acúmulo de las rickettsias, se destruyen las células y se expulsan los microorganismos, junto con las deposiciones, depositándose en la piel, los vestidos, etc. La infección de tifus exantemático se produce, no por la picadura de los piojos, sino por el frotamiento con rickettsias, eliminadas con las masas fecales o liberadas al aplastarse los piojos, y que penetran en los arañazos o lesiones de la piel y de las membranas mucosas.

La infección de tifus exantemático puede, también, tener lugar a través de las vías respiratorias, cuando van a parar a las mismas, junto con el polvo, las rickettsias de Prowazek que se encuentran en las deposiciones secas de los piojos. Semejante tipo de infección se observa entre los trabajadores del servicio de desinfección, así como en los laboratorios , en que se llevan a cabo investigaciones en ratones blancos, al estudiar diversas cuestiones del tifus exantemático y en donde se preparan vacunas.

Las rickettsias de Prowazek provocan en el hombre el tifus exantemático, que sigue un curso febril, con exantema roséolo- petequial.

gundos. Todas las substancias desinfectantes (solución al 0,5% de ácido fénico, solución al 0,25 de formalina, etc), ejercen sobre las rickettsias una acción mortal, sucumbiendo éstas al cabo de 1-2 horas.

Patogenicidad para los animales. Son susceptibles a las rickettsias los monos, los cobayos y los ratones blancos. En los monos se puede provocar un tifus exantemático, semejante, por su cuadro clínico, al tifus exantemático humano. En los cobayos, la inoculación intraperitoneal de sangre de enfermos de tifus exantemático provoca, pasados de 8 a 12 días, fiebre, con temperaturas elevadas de 1-1,5 grados, durante la cual se encuentra el agente infeccioso en la sangre y en los órganos internos. acumulándose, sobre todo, en el encéfalo. En los ratones blancos, sometidos a narcosis etérea e inoculados intranasalmente, se desarrolla una neumonía.

Patogénesis y enfermedad humana. En 1876 O. Mochutkovski, por primera vez, demostró en experiencias llevadas a cabo en sí mismo, que la sangre de personas enfermas de tifus exantemático tiene propiedades infectantes, emitiendo la opinión de que el tifus exantemático se trasmitía por parásitos chupadores de sangre. En 1909, Ch. Nicolle y sus colaboradores corroboraron la exactitud de esta opinión y demostraron la transmisión del tifus exantemático a través de los piojos de los vestidos (Pediculus vestimenti).

La fuente de la enfermedad es el hombre enfermo, siendo el agente transmisor el piojo de los vestidos. Después de haber chupado sangre de un enfermo de tifus exantemático, el piojo de los vestidos se hace infectante al cabo de 3-10 días, preferentemente entre el 4° y el 5° días. Las rickettsias se desarrollan a la temperatura de 30° C en el intestino de los piojos (en las células del epitelio de la mucosa intestinal). Como resultado del acúmulo de las rickettsias, se destruyen las células y se expulsan los microorganismos, junto con las deposiciones, depositándose en la piel, los vestidos, etc. La infección de tifus exantemático se produce, no por la picadura de los piojos, sino por el frotamiento con rickettsias, eliminadas con las masas fecales o liberadas al aplastarse los piojos, y que penetran en los arañazos o lesiones de la piel y de las membranas mucosas.

La infección de tifus exantemático puede, también, tener lugar a través de las vías respiratorias, cuando van a parar a las mismas, junto con el polvo, las rickettsias de Prowazek que se encuentran en las deposiciones secas de los piojos. Semejante tipo de infección se observa entre los trabajadores del servicio de desinfección, así como en los laboratorios , en que se llevan a cabo investigaciones en ratones blancos, al estudiar diversas cuestiones del tifus exantemático y en donde se preparan vacunas.

Las rickettsias de Prowazek provocan en el hombre el tifus exantemático, que sigue un curso febril, con exantema roséolo- petequial.

El tifus exantemático se incluye entre las infecciones sanguíneas. El agente etiológico de la enfermedad se encuentra, durante el período febril, en la sangre, en las células sanguíneas y en los endotelios de los vasos cutáneos, del encéfalo y de otros órganos.

Se observan alteraciones anatomopatológicas en el sistema vascular, sobre todo, en las ramificaciones precapilares de las arteriolas. La hinchazón y el incremento de la proliferación de las células endoteliales dan lugar a la producción de trombosis. En la adventicia de los vasos también se desarrollan procesos proliferativos. Se forman espesamientos de las paredes vasculares, semejantes a rosarios: una periarteritis nodosa. Las trombosis múltiples de las ramificaciones terminales del sistema arterial conducen a una perturbación de la nutrición de los tejidos, a la muerte de las células, sobre todo del sistema nervioso central. En la superficie de un centímetro cuadrado del encéfalo se cuentan varios millares de granulomas.

En los años consecutivos a la guerra, el tifus exantemático se observa esporádicamente, habiéndose modificado el cuadro clínico de la enfermedad, que sigue un curso más leve, no registrándose casi ningún caso de mortalidad.

Inmunidad. Después de haber sufrido la enfermedad queda una inmunidad firme. En estos últimos años ha aumentado la cifra de casos de repetición de la enfermedad, que ha alcanzado hasta el 50% de todos ellos.

La causa de la repetición de la enfermedad se explica de diversas maneras. La mayoría de los investigadores sostienen, que la repetición de la infección se debe a la pérdida de la inmunidad adquirida durante la primera infección y a la repetición de la contaminación.

De acuerdo con otros puntos de vista, los casos de repetición del tifus exantemático son recidivas de la primera infección (en los USA este tipo de tifus exantemático se denomina enfermedad de Brill). Estas recidivas se producen después de diversas influencias desfavorables sufridas por el organismo, que durante un largo período de tiempo sigue siendo portador de rickettsias.

La hipótesis de una inmunidad no estéril en el tifus exantemático fue enunciada en 1934 por H. Zinsser y en 1937-1939 por G. Parrot. En la Unión Soviética, la teoría de las recidivas, para explicar los casos de repetición del tifus exantemático, fue apoyada por K. Tokarevich, G. Mosing, P. Zdrodovski y otros. Los citadas autores aportaron los resultados de muchas observaciones y estudios experimentales y clínicos en defensa de tal concepción.

Tiene un cierto interés la comunicación de W. Pryce y sus colaboradores, acerca del aislamiento de rickettsias de los ganglios linfáticos inguinales de personas que habían padecido con anterioridad el tifus exantemático y que, últimamente, habían permanecido en regiones en las que no se había registrado ningún caso del mismo.

Diagnóstico de laboratorio. La base del diagnóstico de laboratorio está constituida por los métodos serológicos:

1) la reacción de aglutinación con rickettsias de Prowazek (la reacción de Weil-Felix con el Proteus OX_{19} ha perdido su importancia práctica en la actualidad, a consecuencia de su reducida especificidad).

2) la reacción de fijación del complemento.

Además se emplea la reacción de Noble (reacción acelerada de aglutinación), el método de la gota de sangre de Minkevich, el método biológico (inoculación a los cobayos) y la reacción opsonofagocitaria, así como la reacción de hemaglutinación indirecta y la reacción de neutralización de las substancias tóxicas de las rickettsias.

Hay que tener en cuenta, que en los enfermos tratados con antibióticos, la reacción de aglutinación puede dar títulos bajos, que no aumentan ulteriormente.

Tratamiento. Con la introducción del empleo de la clortetraciclina, de la oxitetraciclina y de la levomicetina en la práctica del tratamiento de los enfermos de tifus exantemático, se ha reducido la letalidad por esta enfermedad hasta casos aislados y, en estos últimos años, ha dejado de observarse por completo.

Profilaxis. La profilaxis comprende: 1) el diagnóstico precoz, el aislamiento y la hospitalización de los enfermos; 2) el tratamiento sanitario del foco (desinsectación); 3) control y observación de las personas que han tenido contacto con enfermos; la investigación termométrica, durante 25 días, de las personas que viven en el foco; la realización de las medidas que sean necesarias para liquidar la existencia de piojos entre la población y la elevación de la cultura sanitaria de la misma; 4) la vacunación específica, como medida suplementaria.

Existen varios tipos de vacuna. La vacuna de Weigl consiste en una emulsión de rickettsias, obtenidas del intestino de los piojos, tratada con ácido fénico. El método de su preparación es difícil, sobre todo, si se trata de grandes cantidades. A. Pshenichnov preparó una vacuna formalinizada de las rickettsias de larvas de piojos, alimentadas con sangre desfibrinada, a través de una membrana de piel de cadáver. La vacuna formalinizada de Cox se prepara con rickettsias cultivadas en embriones de pollo. Se han obtenido buenos resultados con el empleo de vacuna viva, preparada con una cepa avirulenta. Se la prepara de rickettsias cultivadas en embriones de pollo de 7 días y se expende en estado desecado.

Se ha extendido, sobre todo, el empleo de vacunas formalinizadas, depositadas, de rickettsias, adaptadas al tejido pulmonar de los ratones blancos y la vacuna etérea concentrada.

El tifus exantemático fue una enfermedad muy grave en tiempos pasados. La morbilidad aumentaba bruscamente en los períodos de calamidades nacionales (guerra, hambre.) En la guerra turco-rusa (1758-1775) enfermaron 200.000 soldados del ejército ruso, muriendo más de 40.000. Se sabe que, durante las guerras napoleónicas, el tifus exantemático adquirió el carácter de enormes epidemias. Sólo en Alemania, durante los años 1812-1814 enfermaron más de 2 millones de personas. La primera guerra mundial también se acompañó de amplias epidemias de tifus exantemático. En 1915, en Serbia, la mitad de la población del país (1,5 millones) fue atacada por el tifus exantemático, muriendo unas 150.000 personas.

En la Unión Soviética, la guerra civil y el desastre económico condicionaron, la propagación masiva del tifus exantemático, del que enfermaron más de 6 millones de personas en el período que medió entre el 1 de enero de 1928 y el 1° de octubre de 1920. La morbilidad por tifus exantemático fue también elevada durante la 2ª guerra mundial, padeciéndola, sobre todo, los países ocupados temporalmente por los invasores alemanes. Así ,por ejemplo, en las zonas rurales de Bielorrusia, entre 1943 y 1944, sufrió del tifus exantemático más del 60% de la población.

Gracias al mejoramiento notable de las condiciones de vida de la población y a la realización de medidas profilácticas antiepidémicas, el tifus exantemático ha sido liquidado en la URSS.

En todos los países del mundo ha decrecido también, notablemente, la morbilidad por tifus exantemático. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, en 1957 se registraron en 28 países 1936 enfermos de tifus exantemático y en 1958, sólo 1.418.

AGENTE DE LA RICKETTSIOSIS MURINA

La Rickettsia typhi (R. mooseri) fue descubierta en 1928 por H. Mooser (Fig. 127,2). Esta rickettsia es menos polimorfa que la de Prowazek. Tiene dimensiones entre 0,35 y 1,3 micras. Se cultiva fácilmente en el embrión de pollo y se conserva durante largo tiempo en el medio exterior, sobre todo en estado de desecación.

Los monos y los conejos son relativamente resistentes. En los cobayos (machos), cuando se hace la inoculación percutánea en la conjuntiva ocular, la mucosa nasal o en la cavidad bucal, aparece fiebre y un síntoma que es extraordinariamente característico: una periorquitis rickettsiosa (fenómeno escrotal), que se produce cuando se hace la inoculación intraperitoneal. Las ratas y los ratones son muy susceptibles a las rickettsias mooseri.

Los reservorios fundamentales del agente etiológico de esta enfermedad, en la naturaleza, los constituyen las ratas y los ratones, que se inoculan los unos a los otros, por intermedio de las pulgas, de los piojos y, probablemente, de las garrapatas, así como por vía bucal.

Las personas se infectan de tifus endémico murino de los roedores. Los agentes infecciosos penetran a través de las mucosas de los ojos, de la nariz, de la boca, de los tegumentos cutáneos lesionados, así como con los productos alimenticios, contaminados con la orina de los roedores enfermos, a través de las vías respiratorias y por contacto (frotación con las masas fecales de pulgas infectadas, al rascarse la piel) o al ir a parar las rickettsias sobre las membranas mucosas. La infección humana también es posible por la picadura de la garrapata de las ratas, la Bdelonyssus bacoti.

La morbilidad por tifus exantemático murino, entre las personas, adopta, corrientemente, un carácter endémico y esporádico. En algunos casos, según el estado epizoótico, pueden producirse brotes locales. La enfermedad se caracteriza por su tipo estacional, observándose la mayor cantidad de casos durante los meses de agosto-noviembre (durante el período en que aumenta la densidad y la actividad de los roedores).

La enfermedad humana presenta muchas semejanzas con el tifus exantemático epidémico. La enfermedad se caracteriza por fiebre, aparición de exantema en la cara, el pecho, el vientre y el dorso, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Al comienzo, el exantema tiene carácter de roséola, pero más tarde se va convirtiendo en papuloso, haciéndose muy raras veces petequial.

La inmunidad, después de haber sufrido la enfermedad, adquiere un carácter bastante firme, y da reacciones cruzadas con el tifus exantemático epidémico.

Para hacer la diferenciación respecto al tifus exantemático epidémico se hace, paralelamente, la reacción de aglutinación y la de fijación del complemento con rickettsias de Prowazek y de Mooser, así como la inoculación de cobayos machos, para obtener el "fenómeno escrotal".

El tratamiento de los enfermos de tifus exantemático murino se lleva a cabo con clortetraciclina y levomicetina.

La lucha contra esta rickettsiosis consiste en la liquidación sistemática de las ratas y de los ratones, evitar la penetración de los roedores en los puertos, desde los buques arribados, la protección de los productos alimenticios contra las ratas, la exterminación de los piojos, pulgas y garrapatas de las ratas con DDT y clorofos. En algunos casos, se practica la vacunación de las personas, que viven en las zonas endémicas.

AGENTE DE LA FIEBRE DE MARSELLA

La Rickettsia conori fue descubierta, por primera vez, en 1910 por A. Conor y A. Bruch. Las rickettsias tienen una forma bastonada, son muy polimorfas, de 0,3 a 0,4 micras de grosor y de 1,0 a 1,75 micras de longitud. Se cultivan bien en los tejidos del embrión sobreviviente de pollo. A las rickettsias de la fiebre de Marsella presentan sensibilidad los monos, los cobayos, los conejos, las ratas, los ratones y los citilos.

de los ojos, de la nariz, de la boca, de los tegumentos cutáneos lesionados, así como con los productos alimenticios, contaminados con la orina de los roedores enfermos, a través de las vías respiratorias y por contacto (frotación con las masas fecales de pulgas infectadas, al rascarse la piel) o al ir a parar las rickettsias sobre las membranas mucosas. La infección humana también es posible por la picadura de la garrapata de las ratas, la Bdelonyssus bacoti.

La morbilidad por tifus exantemático murino, entre las personas, adopta, corrientemente, un carácter endémico y esporádico. En algunos casos, según el estado epizoótico, pueden producirse brotes locales. La enfermedad se caracteriza por su tipo estacional, observándose la mayor cantidad de casos durante los meses de agosto-noviembre (durante el período en que aumenta la densidad y la actividad de los roedores).

La enfermedad humana presenta muchas semejanzas con el tifus exantemático epidémico. La enfermedad se caracteriza por fiebre, aparición de exantema en la cara, el pecho, el vientre y el dorso, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Al comienzo, el exantema tiene carácter de roséola, pero más tarde se va convirtiendo en papuloso, haciéndose muy raras veces petequial.

La inmunidad, después de haber sufrido la enfermedad, adquiere un carácter bastante firme, y da reacciones cruzadas con el tifus exantemático epidémico.

Para hacer la diferenciación respecto al tifus exantemático epidémico se hace, paralelamente, la reacción de aglutinación y la de fijación del complemento con rickettsias de Prowazek y de Mooser, así como la inoculación de cobayos machos, para obtener el "fenómeno escrotal".

El tratamiento de los enfermos de tifus exantemático murino se lleva a cabo con clortetraciclina y levomicetina.

La lucha contra esta rickettsiosis consiste en la liquidación sistemática de las ratas y de los ratones, evitar la penetración de los roedores en los puertos, desde los buques arribados, la protección de los productos alimenticios contra las ratas, la exterminación de los piojos, pulgas y garrapatas de las ratas con DDT y clorofos. En algunos casos, se practica la vacunación de las personas, que viven en las zonas endémicas.

AGENTE DE LA FIEBRE DE MARSELLA

La Rickettsia conori fue descubierta, por primera vez, en 1910 por A. Conor y A. Bruch. Las rickettsias tienen una forma bastonada, son muy polimorfas, de 0,3 a 0,4 micras de grosor y de 1,0 a 1,75 micras de longitud. Se cultivan bien en los tejidos del embrión sobreviviente de pollo. A las rickettsias de la fiebre de Marsella presentan sensibilidad los monos, los cobayos, los conejos, las ratas, los ratones y los citilos.

La fiebre de Marsella se caracteriza por su carácter endémico y estacional (período de estío). Se transmite por las picaduras de las garrapatas Rhipicephalus sanguineus, en cuyo organismo se conserva el agente infeccioso en fases diversas de su desarrollo. Como reservorio natural actúan las garrapatas, en las que tiene lugar una transmisión transovárica, y los perros, en los que parasitan las garrapatas. Además, también puede tener lugar la contaminación a través de la conjuntiva ocular, al frotar las rickettsias contra las mucosas.

La enfermedad se acompaña de una erupción maculopapulosa, que, al comienzo, tiene un carácter de roséola o maculosa y que, sólo más tarde se hace maculopapulosa, a veces con formación de petequias secundarias. En la mayoría de los casos, la fiebre de Marsella sigue un curso benigno, sin recidivas.

El diagnóstico de laboratorio se practica mediante: 1) la realización de la reacción de fijación del complemento, con suero de los enfermos y rickettsias de la fiebre de Marsella (es la reacción que tiene mayor especificidad); 2) el aislamiento de las rickettsias de la sangre de los enfermos, de las alteraciones ulcerosas de la piel, de las roséolas y de las garrapatas, cogidas en los perros. La sangre o las garrapatas, molidas en un mortero, se inyectan intraperitonealmente a cobayos machos. Se lleva a cabo la investigación de los animales, en cuanto a la presencia de rickettsias en el mesotelio de las membranas escrotales de los testículos infectados de los animales. La disposición intranuclear de las rickettsias confirma el diagnóstico de la enfermedad.

El tratamiento se lleva a cabo con clortetraciclina y oxitetraciclina.

La profilaxis se efectúa siguiendo las reglas generales antiepidémicas. En las zonas epidémicas se establece el control de todos los perros caseros y de caza, tratándolos, sistemáticamente, con preparados del tipo de DDT, en forma de pomada al 10%, al mismo tiempo que se desinsectan los lugares destinados a perreras, con objeto de lograr la exterminación de las garrapatas. Los perros vagabundos deben matarse.

AGENTE DE LA RICKETTSIOSIS DEL ASIA SEPTENTRIONAL

En 1938 los investigadores soviéticos (M. Krontovskaya y otros) descubrieron una enfermedad del tipo de las rickettsiosis, que era transmitida por garrapatas del género Dermacentor y Haemophysalis, en focos endémicos de Siberia Occidental, Central y Oriental, en el Extremo Oriente, en el Asia Central y en la República Popular de Mongolia.

El agente de esta enfermedad, la Rickettsia sibírica es morfológicamente semejante a la rickettsia de la fiebre de Marsella, tiene forma bastonada, aunque, a veces, se la encuentra en forma de filamentos groseros. Se la cultiva en los tejidos de embriones sobrevivientes de pollo, localizándose en los núcleos de las células invadidas de tejidos y órganos.

Estas rickettsias son patógenas para los monos, los cobayos, los conejos, las ratas y los ratones.

La enfermedad se transmite por las garrapatas del género Haemophysalis, que parasitan en los caballos y en los grandes animales salvajes de las estepas y de las praderas. La mayor actividad la presentan en primavera, período en el que pueden también atacar al hombre, contagiándolo. La máxima cifra de morbilidad corresponde a mayo. a la estación de abril a octubre. Se afecta, predominantemente, la población aldeana.

En los enfermos quo padecen rickettsiosis del Asia Septentrional se observa aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y la aparición de una erupción roseólica y papulosa, con hemorragias, en el tórax, el dorso y las caras internas de las extremidades. También puede observarse exantema en la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies, que persiste aún después del descenso térmico, quedando en su lugar una pigmentación. Se observa conjuntivitis y congestión de las escleróticas. La enfermedad sigue un curso benigno, sin recidivas.

Con fines de diagnóstico de laboratorio se practica, generalmente, la reacción de fijación del complemento con suero de los enfermos y antígeno de Rickettsia sibirica. El título diagnóstico de los anticuerpos fijadores del complemento no es elevado (1:20-1:200). La reacción, por regla general, se hace positiva desde el 11° día de la enfermedad.

En laboratorios especiales se practica el aislamiento del agente etiológico de la enfermedad mediante la inyección intraperitoneal de sangre de los enfermos, tomada a cobayos machos en los períodos iniciales de la infección. En los animales se produce fiebre e inflamación testicular (fenómeno escrotal), con acúmulo de rickettsias en la túnica vaginal de los testículos.

La profilaxis se lleva a cabo mediante la protección individual de las personas contra los ataques de las garrapatas, así como mediante la realización de toda una serie de medidas encaminadas a la destrucción de las garrapatas, que parasitan en los animales domésticos, con el empleo de DDT, de hexaclorociclohexano y de clorofos y la desinfección de los locales destinados a viviendas permanentes y temporales.

AGENTE DE LA FIEBRE TSUTSUGAMUSHI

Esta enfermedad era ya conocida desde hace mucho tiempo, pero su naturaleza rickettsiósica sólo fue establecida en 1930 por M. Nagayo y sus colaboradores. El agente etiológico, que es la Rickettsia tsutsugamushi (R. orientalis), representa unos organismos semejantes a pequeñas bacterias, polimorfas e inmóviles, que presentan grandes semejanzas con otras rickettsias del grupo de las que son transmitidas por garrapatas. Parasitan intracelularmente y tienen dimensiones de 0,3 a 0,5 micras de grosor y 0,8 a 2,0 micras de longitud. En las preparaciones obtenidas por impresión, cuando se colorean por el método de Romanovski-Giemsa, las rickettsias adquieren una tonalidad purpúrea y se las encuentra situadas en el citoplasma de las células mononucleares. Son gramnegativas. Con el microscopio electrónico se percibe, claramente, una membrana superficial y gránulos densos, dispersos en el citoplasma.

Las rickettsias tsutsugamushi se multiplican en los cultivos de tejidos de células de mamíferos, en la membrana corioalantoides, en el saco vitelino y en los cultivos de tejidos en agar. Forman toxinas, que, cuando se las inyecta a los ratones blancos, producen la muerte de estos animales en el transcurso de algunas horas.

En relación con la influencia de los factores del medio externo, las rickettsias tsutsugamushi son relativamente lábiles, pero se conservan durante mucho tiempo a —70°C, siendo resistentes a la desecación.

En condiciones naturales, el agente infeccioso se encuentra en el organismo de los ratones campestres y en diversas especies de ratas. Los transmisores son las garrapatas rojas, en estado embrionario (Trombícula akamushi, Trombícula schueffneri), en las que se observa la transmisión transovárica de las rickettsias. Son susceptibles a estas rickettsias los monos, los conejos, los cobayos, los ratones, las ratas, las ratas del algodón y los hámsters, en los que la inoculación se acompaña del desarrollo de manifestaciones características clínicas y de alteraciones anatomopatológicas.

El hombre se infecta a consecuencia del ataque de las larvas infectadas de las garrapatas rojas. La enfermedad sigue un curso febril durante 2-3 semanas, con aparición de un exantema maculoso o papulomaculoso. En el lugar de la penetración del agente infeccioso se forma una reducida ulceración (brote), cubierta de una costra oscura; se desarrolla, además, una adenitis regional. En los casos graves se afectan el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central, observándose, a menudo, complicaciones (neumonías). Su letalidad era elevada antes del empleo de los antibióticos: entre el 8 y el 60% .El individuo enfermo no es contagioso. La fiebre tsutsugamushi está muy extendida por el Japón, la India, Indonesia, Australia Septentrional y las islas de los Océanos Indico y Pacífico.

La inmunidad es específica. Esta se conserva durante varios años, después de haber sufrido la enfermedad, con respecto a este mismo tipo o cepa del agente etiológico. Al infectarse con otras cepas de rickettsias se observan nuevos brotes de la enfermedad.

Diagnóstico de laboratorio. Se hace la reacción de aglutinación con Proteus OXK, que es, con bastante frecuencia, positiva hacia el final de la segunda semana de la enfermedad, a consecuencia del acúmulo de aglutininas en la sangre de los enfermos. En el período febril se inyecta la sangre de los enfermos, intraperitonealmente, a ratones blancos; en el caso de que se trate de enfermos de tsutsugamushi y de que en la sangre de los enfermos hubiera rickettsias, la mayoría de los ratones inoculados sucumbe en el término de dos semanas. En la autopsia de los animales se encuentran alteraciones características y la presencia del agente infeccioso en el exudado.

El tratamiento se hace administrando antibióticos del grupo de las tetraciclinas, gracias a los cuales la letalidad por esta enfermedad, se ha liquidado.

La profilaxis va encaminada a la exterminación de las garrapatas, así como a la protección del hombre contra los ataques de éstas. La quimioprofilaxis con antibióticos y la vacunación no han dado, hasta ahora, resultados satisfactorios.

AGENTE DE LA RICKETTSIOSIS VESICULAR

La Rickettsia acari fue descrita por R.Heubner, W. Jellinson y C. Pomerantz en 1946. Su transmisor es el Allodermanyssus sanguineus.

La rickettsiosis vesiculosa es una infección general, que tiene un período de incubación de 10-12 días. Se caracteriza por fiebre y por la aparición, al 3^{er}-4° día de la enfermedad, de una erupción vesiculopapulosa, que recuerda a la erupción de la varicela.

Las rickettsias se encuentran en la sangre de los enfermos durante el período febril. Son muy patógenas para los ratones blancos y grises, para los cobayos, las ratas blancas, las ratas grises y las del algodón; se cultivan en los embriones de pollo, mostrándose como parásitos intra y extracelulares, multiplicándose fácilmente en los pulmones de los ratones blancos, cuando se les practica la inoculación intranasal.

Para el diagnóstico se emplea la reacción de fijación del complemento, usando antígeno puro y muy activo, obtenido de las rickettsias. La enfermedad se encuentra en los alrededores de Nueva York, en algunas otras regiones de los Estados Unidos, en Africa y en Ucrania (Donbass). Se registra durante todo el año, con algún incremento estacional en los meses de mayo-junio. El reservorio de esta enfermedad está constituido por los ratones caseros y las ratas grises. Como transmisores actúan las garrapatas gamásidas, que poseen la propiedad de transmitir las rickettsias por vía transovárica. Como consecuencia de esto, constituyen el reservorio de la enfermedad en la Naturaleza.

La profilaxis de la rickettsiosis vesiculosa se practica de la misma manera que la del tifus exantemático murino (exterminación de los roedores, empleo de insecticidas para la exterminación de las garrapatas).

AGENTES DE LAS RICKETTSIOSIS PAROXISTICAS

1. **Fiebre de las trincheras o Volinia.** El agente etiológico es la Rickettsia quintana (Tapfer y otros), que es un parásito extracelular del intestino de los piojos. El reservorio de la enfermedad es el hombre enfermo y su agente transmisor el piojo de los vestidos. Esta enfermedad es endémica y está asociada a la abundancia de piojos entre la población. La enfermedad sigue un curso benigno, sin exantema, con dolores musculares y óseos y fiebre recidivante. No poseemos aún ningún método para su diagnóstico de laboratorio.

La fiebre de las trincheras estuvo muy difundida durante la primera guerra mundial, bajo la forma de brotes muy importantes, así como también en los Balcanes, Siria y Mesopotamia y, durante la segunda guerra mundial, en los diferentes frentes europeos. La entermedad puede observarse en todas partes en los focos de acúmulo de gentes con piojos, aunque no siempre es diagnosticada por los médicos.

2. **Rickettsiosis paroxística de garrapatas.** El agente etiológico es la Rickettsia quintana. Esta enfermedad fue descrita por N. Sirotinin y sus colaboradores. Los agentes transmisores son las garrapatas del género (Ixodes ricinus) y su reservorio está constituido por las garrapatas y los roedores (ratones de campo). La enfermedad es esporádica y benigna, con paroxismos febriles, sin afección primaria ni exantema. Se observa en algunas regiones de Ucrania.

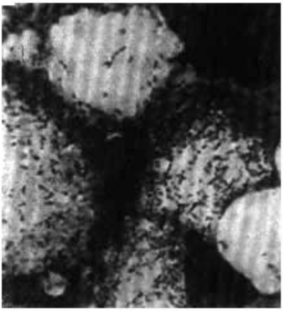
RICKETTSIAS DE LA FIEBRE Q

En Australia, en 1937, E. Derrick observó entre los trabajadores de los mataderos una enfermedad que recibió el nombre de fiebre Q (la denominación de Q corresponde a la primera letra de la palabra inglesa Query,que quiere decir poco claro, incierto). En 1939 F. Burnet y F. Freeman aislaron el agente etiológico de la sangre y de la orina de los enfermos.

La fiebre Q se encuentra en muchos países del mundo y desde 1948 se ha registrado en diversas regiones de la Unión Soviética.

Morfología. El agente causante de la enfermedad (Coxiella burneti) es un microorganismo pequeño (0,25 a 0,50 micras), de forma lanceolada (fig.128), que consta de membrana, citoplasma y substancia nuclear.Puede tener forma de coco, ser ovoide, de forma de bastón o filamentoso. Se ha demostrado la existencia de formas filtrables. Las rickettsias de Burnet son inmóviles, gramnegativas y

Fig. 128. Agente etiológico de la fiebre Q



se colorean bien por el método de Romanovski-Giemsa, por el de *Morosov y el de Zdrodovski.*

Cultivo. Las rickettsias de Burnet se cultivan por el método de Cox, en el saco vitelino del embrión de pollo, en el que tiene lugar una acumulación de grandes cantidades de rickettsias, que se emplean para la obtención de preparados destinados, tanto al diagnóstico, como a la preparación de vacunas. Durante el primer pase, los *embriones sucumben al 9°-12° día, mientras que en los pases sucesivos* sucumben ya al 5°-7° día.

Propiedades enzimáticas. En las rickettsias de Burnet no se ha demostrado la existencia de propiedades enzimáticas, ni de toxinas; en cambio, contienen alergenos, que sensibilizan al organismo, con formación de vasculitis y de granulomas.

Resistencia. Las rickettsias de la fiebre Q se conservan durante mucho tiempo en el medio exterior; en el agua corriente, estéril, se conservan durante 160 días; en la leche completa de vaca, estéril, a la temperatura ambiente, 125 días. La pasteurización de la leche no las mata. Las rickettsias se conservan en el requesón, en el kefir y en otros productos lácteos. En la sangre fresca de animales infectados, las rickettsias de la fiebre Q permanecen con capacidad vital durante 30 días y en la carne congelada, durante más tiempo aún. En las carnes saladas (con una concentración de sal al 10%), en las condiciones del refrigerador, persisten vivas durante 5 meses. El agente etiológico de la fiebre Q resiste a la acción de los rayos ultravioleta durante 1-5 horas y, a bajas temperaturas, conserva su capacidad vital durante varios meses; en la leche, cuando se calienta hasta 90°C, no sucumbe durante más de una hora. En las deposiciones fecales de las garrapatas vive durante 19 meses y medio y en la orina de los animales enfermos, desde algunas semanas hasta 6 meses. Las rickettsias de la fiebre Q, desecadas en ampollas al vacío, se conservan en el frigorífico durante algunos años, no mueren en la solución de ácido fénico al 1% durante todo un día, ni bajo la acción de una solución de formalina al 0,5% durante 4 días; son resistentes a la influencia del jugo gástrico, del éter, del toluol y del cloroformo.

Para la desinfección del medio externo y de los objetos son bastante eficaces las soluciones al 5% de ácido fénico, la de cloramina al 3%, la de hipoclorito cálcico al 2%, la de formalina al 2%, la de sosa cáustica al 10% y la de cloramina activizada al 0,2%.

Patogenicidad para los animales. En los focos de fiebre Q se encuentran las rickettsias específicas en las vacas, las cabras y las ovejas, en los perros, los caballos, los asnos, los mulos, los gerbillinos, las aves y las garrapatas. Esta enfermedad es una zoonosis y se caracteriza por tener focos naturales. Los animales eliminan el agente etiológico con la leche, la orina, la placenta, el líquido amniótico y las deposiciones.

Experimentalmente, los cobayos se inoculan mediante la inyección intraperitoneal de 5-7 ml de sangre, tomada de los enfermos en el acmé febril. En los animales inoculados se desarrolla fiebre después de 5 a 13 días, durando de 1 a 6 días. Por lo común, la enfermedad termina con la curación. Es relativamente rara que se produzcan casos mortales; en tales casos, en la autopsia se encuentran lesiones del bazo y pulmonares (neumonía hemorrágica) y, en ocasiones, una peritonitis rickettsiósica. Cuando se inoculan los cobayos en la región pélvica, se desarrolla una adenitis regional. Para obtener la infección experimental, se pueden utilizar ratones, ratas blancas, hámsters y conejos.

Patogénesis y enfermedad humana. Al penetrar en el organismo de los animales, las rickettsias de Burnet se introducen en las células de los tejidos y órganos del sistema reticuloendotelial, la sangre y la linfa. Las rickettsias fagocitadas no sufren la lisis (fagocitosis incompleta), multiplicándose en los leucocitos y provocando fenómenos de septicemia.

La infección se produce a consecuencia de la picadura de las garrapatas ixodes, que eliminan con sus heces enormes cantidades de agentes infecciosos, que pueden penetrar en el organismo humano junto con los alimentos, con el agua, a través del aire y con el polvo.

Las rickettsias de la fiebre Q son extraordinariamente invasivas, penetrando fácilmente a través de las membranas mucosas, de las vías respiratorias y de la piel lesionada. Se ha establecido la existencia de una asociación de la enfermedad con el trabajo en los mataderos, en las industrias de la carne y en las granjas de producción lechera. Las personas se infectan al trabajar la lana, mientras permanecen en los corrales del ganado y en las granjas de producción láctea, al utilizar la leche sin hervir y los productos lácteos procedentes de animales enfermos. Son más frecuentes los casos de enfermedad en los meses de abril y mayo. El individuo enfermo es poco contagioso, pero deben desinfectarse sus esputos, ya que pueden ser una causa de infección de personas sanas.

El cuadro clínico de la enfermedad depende, en cierto grado, del carácter de la localización primaria del agente etiológico. Si la inoculación es intracutánea, se desarrollan, localmente, lesiones cutáneas, en forma de manchas eritematosas macizas, que se conservan durante 10 días; únicamente, en algunos casos, se observa fiebre, con manifestaciones de septicemia. Si la inoculación ha tenido lugar a través de las vías respiratorias superiores (por introducción del agente etiológico en las fosas nasales), se desarrolla, después de transcurridos 3 días, fiebre con afecciones pulmonares típicas, bajo la forma de focos neumónicos compactos. La fiebre Q se caracteriza por el polimorfismo de sus manifestaciones clínicas. Se distinguen tres formas de enfermedad: neumónica, febril o griposa, y meningoencefalítica, cada una de las cuales se diferencia por toda una serie de particularidades. La enfermedad se desarrolla inopinadamente después de un período de incubación de 7 a 28 días. Comienza de forma aguda, con ascenso brusco de la temperatura hasta 39-40°C, acompañada de escalofríos, de cefalalgia intensa, de mialgias, debilidad e insomnio. Por regla general, no se observan casos mortales y, si se observan, esto ocurre muy raramente.

Inmunidad. La inmunidad postinfecciosa, que aparece en las personas, es firme y duradera. En los animales, la enfermegad sigue un curso crónico (que dura algunos meses), lo que demuestra la débil formación de la inmunidad durante la enfermedad.

Diagnóstico de laboratorio. El diagnóstico de laboratorio consiste en lo siguiente:

1) reacción de aglutinación con antígeno específico, preparado de cultivo de rickettsias. Esta reacción se hace positiva ya desde la segunda semana de enfermedad, alcanzando los títulos más elevados entre la 3ª y la 5ª semanas. La reacción positiva con suero del enfermo, a la dilución del 1:10-1:16, confirma el diagnóstico de la enfermedad. La ejecución de la reacción de aglutinación con suero de los animales tiene una cierta importancia para aclarar retrospectivamente las posibles fuentes de contagio de la fiebre Q. La reacción es indispensable llevarla a cabo dinámicamente, para diferenciar las enfermedades típicas de los casos de convalecencia o de infección latente;

2) reacción de fijación del complemento con antígeno específico de rickettsias Burnet (más sensible y específica);

3) realización de pruebas alérgicas, que son rigurosamente específicas;

4) la inoculación del material que se investiga a los cobayos, subcutáneamente o en el testículo;

5) la inoculación intraperitoneal de los cobayos, mediante la

inyección de 3-5 ml de sangre del enfermo, tomada durante el período febril, con inoculación ulterior de embriones de pollo con emulsión de bazo de los cobayos, a través de los que se ha efectuado el pase. De la misma manera se lleva a cabo la obtención de rickettsias de las garrapatas y los animales.

Tratamiento. Se administran antibióticos: la clortetraciclina, la oxitetraciclina y la levomicetina.

Profilaxis. Las medidas de profilaxis consisten en la ejecución de una desinfección sistemática de los locales dedicados al albergue del ganado vacuno, cabrío y lanar, sobre todo durante los períodos de parto. La leche, procedente de las granjas, en que hay animales infectados, hay que hervirla, ya que su pasteurización no destruye las rickettsias de Burnet. Los enfermos tienen que ser hospitalizados, desinfectándose sus excreciones.

En los lugares en que hay una morbilidad elevada, se lleva a cabo la vacunación con vacuna, preparada con rickettsias de Burnet, muertas con formalina, después de haberlas cultivado en embriones de pollo.

BARTONELLAS

En 1905, A. Barton encontró en los eritrocitos de la sangre de personas enfermas unos microorganismos, que más tarde fueron incluidos en la familia de las Bartonellaceae, orden de las Rickettsiales.

Las bartonellas son pequeños organismos polimorfos,que tienen el aspecto de bastoncillos rectos o encorvados, con unas dimensiones de 0,25 a 0,50 micras de grosor y de 1,0 a 3,0 micras de longitud. En el interior de los eritrocitos, las bartonellas se disponen en acúmulos de varios ejemplares reunidos como en cadena, a veces formando una letra V. Con el método de Romanovski-Giemsa se colorean en tono azul oscuro. Con el microscopio electrónico se ha descubierto que contienen flagelos.

Las bartonellas se cultivan en agar-sangre, en el líquido alantoides del embrión de pollo en desarrollo. Su temperatura óptima de crecimiento es de 26-28°C.

Las bartonellas son patógenas para los ratones campestres, las ratas y otros roedores, los cobayos, los perros, el ganado vacuno, las lampreas, el lucio y otros.

Es patógena para el hombre la Bartonella baciliformis, que provoca una enfermedad (la bartoneliasis), que se caracteriza por la afección de los eritrocitos y de las células del bazo, de los ganglios linfáticos, del hígado, de la médula ósea, de los endotelios de los vasos y de casi todos los órganos internos.

La inoculación tiene lugar por intermedio de las picaduras de los mosquitos Phlebotomus verrucarum y Phlebotomus nogushi, que transmiten los agentes infecciosos desde los enfermos o desde los portadores latentes, pudiendo, verosímilmente, actuar como reservorios de las bartonellas los roedores y los animales caseros. Las bartoneliasis se encuentran muy extendidas, sobre todo, entre la población que vive en condiciones sanitarias extremadamente malas,en contacto estrecho con animales domésticos y con roedores.

La bartoneliasis se acompaña de una anemia hemolítica grave; el período de incubación es de 1 a 40 días. La temperatura se eleva a 39-40°C y se mantiene a este nivel durante 10-30 días. Los síntomas fundamentales de la enfermedad son la cefalalgia, los dolores intensos de los músculos y de las articulaciones. La cifra de eritrocitos en la sangre desciende hasta 1-2 millones por mm^3 y la hemoglobina hasta 20-30%. Trascurrido de 1-2 meses después del primer período de enfermedad, que se acompañó de anemia hemolítica, comienza el segundo estadio, durante el que aparecen verrugas, que recuerdan el cuadro de la frambesia. En el primer período de la enfermedad-durante la anemia grave, la letalidad oscila entre el 10 y el 40%, mientras que en el período de formación de las verrugas no se obser, van casos de muerte. Después de que ha transcurrido la enfermedad, queda una inmunidad firme.

El diagnóstico de la bartoneliasis se hace basándose en el cuadro clínico de la enfermedad (estado febril, con desarrollo de anemia hemolítica en el primer estadio y aparición de verrugas en el segundo estadio). En el período agudo se investigan frotis de sangre, coloreados por el método de Romanorki-Giemsa, se lleva a cabo la siembra de sangre en agar-sangre de Noguchi, se practica la reacción de aglutinación con el suero de los enfermos (título para diagnóstico no inferior a 1:20).

El tratamiento se basa en el empleo de antibióticos (cloromicetina, penicilina, tetraciclina, estreptomicina), que no sólo destruyen el agente etiológico de la enfermedad, sino también otros microorganismos, que pueden provocar infecciones secundarias (como la Salmonella typhimurium). Da también buenos resultados la hemotransfusión,que acelera el proceso de curación e incrementa la resistencia del organismo a las infecciones secundarias.

La profilaxis consiste en la destrucción de los mosquitos y la evitación de sus picaduras ,así como el mejoramiento de las condiciones sanitarias del trabajo y de vida.

Agentes etiológicos de la ornitosis, del linfogranuloma venereo y del tracoma

---

Estos microorganismos, de la familia de las Chlamydiaceae, del orden de las Rickettsias, tienen una forma esférica, ovoide o bastonada, siendo visibles al microscopio óptico. La mayoría de estos microorganismos no pasan por los filtros bacterianos, forman acúmulos intracelulares y constan de nucleoproteidos, lípidos e hidratos de carbono. Tienen propiedades antigénicas, semejantes a las de las bacterias, poseyendo también determinados sistemas enzimáticos, sensibles a la influencia de los antibióticos, que son eficaces contra muchas bacterias. Algunos autores consideran que este grupo de microorganismos se deben incluir entre los virus de gran tamaño.

AGENTE DE LA ORNITOSIS

La ornitosis (del griego ornis-ave) es una enfermedad que padecen muchas especies de aves. El agente etiológico fue descubierto en 1933 por K. Meyer.

Morfología. El agente etiológico, Miyagawanella ornithosis, tiene de 250 a 300 milimicras de tamaño, forma redondeada y se dispone intracelularmente (en el citoplasma) y, también, extracelularmente. En los frotis y en las preparaciones obtenidas por impresión, o en los cortes de órganos, el agente etiológico se dispone en forma de acúmulos, rodeados de una membrana. Puede encontrársele, coloreándolo por el método de Romanovski-Giemsa o por el método de Morosov, en las células del sistema reticuloendotelial o, extracelularmente, después de que éstas se hayan desintegrado (ver fig. 127, 3, 4).

Cultivo. El agente de la ornitosis se desarrolla en los embriones de pollo o en el organismo de los ratones blancos, así como en los cultivos de tejidos y en las células cancerosas. Se distinguen cuatro estadios en el desarrollo del agente de la ornitosis: 1) ausencia de formaciones visibles; 2) aparición de estructuras voluminosas; 3) aumento de la cantidad de partículas diminutas y 4) desarrollo de las formas típicas. En las células del embrión de pollo, todo el ciclo de desarrollo se prolonga 72 horas.

Toxigenicidad. La toxigenicidad del agente etiológico de la ornitosis se manifiesta porque después de su tratamiento con formalina o éter, no pierde sus propiedades antigénicas. Verosímilmente, las substancias tóxicas se encuentran en la fracción termolábil (proteínica), que se destruye por temperaturas superiores de 60°C.

Estructura antigénica. El agente etiológico posee dos antígenos: uno termostable, que resiste al calentamiento hasta 135°C y que consta de polisacáridos y es común al grupo de la ornitosis-psitacosis linfogranulomatosis, y otro termolábil, que se destruye a 60°C y consta de substancias proteínicas.

Resistencia. La resistencia de este microorganismo es muy elevada. En estado de desecación se conserva durante largo tiempo, así como a bajas temperaturas. Después de haber sido congelado a la temperatura de —70°C, este agente infeccioso conserva su vitalidad durante 2 años. Los tejidos infectados se conservan infecciosos a 4°C de temperatura durante varias semanas. El calentamiento a 60-70°C lo destruye en el transcurso de 10-15 minutos. Es susceptible a la acción de soluciones desinfectantes usuales (cloramina, fenol, formalina).

Patogenicidad para los animales. Al agente de la ornitosis son muy susceptibles los papagayos, las palomas, los polluelos y muchas otras especies de aves, así como los ratones blancos, las ratas, el gorrión del arroz (Munia aryzivora), los cobayos, los conejos y los monos, en los que la enfermedad se acompaña de sepsis y de alteraciones de los órganos internos.

Patogénesis y enfermedad humana. El agente etiológico de esta enfermedad, al penetrar en el organismo humano, llega a la sangre, provocando fenómenos de bacteriemia, que se prolonga durante una semana y, a veces, más aún. En los tejidos y los órganos, el microorganismo experimenta diversos ciclos, que condicionan una perturbación del metabolismo celular, el desarrollo de una intoxicación y de alergia. Es característico de la ornitosis la aparición de focos neumónicos, sin disnea, ni tos, ni sensaciones dolorosas en la caja torácica. En el momento cúspide de la infección roentgenológicamente se observa un cuardo de bronconeumonía lobular periférica. La reabsorción de los exudados tiene lugar lentamente.

La fuente de la infección la constituyen las aves (enfermas o portadoras): las domésticas y las salvajes (palomas, patos, gallinas pavos y aves salvajes). Las aves adultas se curan, pero la mayoría de las jóvenes sucumben. Los agentes infecciosos se eliminan con los excrementos, de los que se infectan las aves sanas y las personas.

Las personas se infectan, generalmente, por vía aerógena, al aspirar polvo o las pelusas de plumas contaminadas, así como al sacrificar a los animales, al hacer la limpieza de sus jaulas y atender a las aves, lo que se acompaña del ensuciamiento de las manos y la contaminación de las mucosas con los agentes infecciosos. No está excluida la posibilidad de la contaminación de las personas a partir de otras personas enfermas, a través de la vía aérea, por gotitas.

Las manifestaciones clínicas de la ornitosis son semejantes a las de la neumonía atípica, la gripe, el tifus abdominal, el tifus exantemático, las neumonías crupal y catarral, la tularemia y la fiebre Q.

Inmunidad. La inmunidad adquirida después de haber padecido la enfermedad es relativa y de poca duración. Se han observado casos de enfermedades repetidas, sobre todo entre los trabajadores de los laboratorios. La defensa del organismo está asociada a la presencia de anticuerpos.

Diagnóstico de laboratorio. El agente etiológico de la enfermedad se encuentra en los esputos y en la sangre durante los primeros días de la infección. En la sangre dura hasta 5-7 días y en los esputos hasta 21 días, a contar desde el comienzo de la infección. La máxima duración que se ha registrado de la eliminación del agente infeccioso con los esputos ha sido de 8 años. Al investigar el material de autopsias, el microorganismo puede aislarse de los tejidos del pulmón, del bazo y de los exudados. El diagnóstico se hace microscópicamente, por el método de Morosov, mediante la reacción de fijación del complemento (con sueros dobles, al comienzo y al final de la enfermedad). El agente infeccioso se puede aislar de la sangre y de los esputos de las personas enfermas, mediante la inoculación intracerebral de ratones blancos.

También se le puede encontrar en los frotis de bazo y de hígado y en los cortes de encéfalo de los animales de laboratorio, inoculados por vía intraperitoneal. El aislamiento del microorganismo es posible también mediante la inoculación de embriones de pollo, en el saco vitelino. Da buenos resultados la prueba alérgica con ornitina.

Tratamiento. Se prescriben clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina y estreptomicina.

Profilaxis. La profilaxis de la ornitosis se logra mediante la realización consecuente de medidas tales como las siguientes: diagnóstico precoz, aislamiento y hospitalización de los enfermos en clínicas infecciosas (en salas aisladas). El personal, que presta servicio en la clínica, debe estar provisto de mascarilla y desinfectarse regularmente las manos con una solución de cloramina al 0,5%. Los enfermos se deben dar de alta, únicamente, después de que estén curados por completo. En el foco infeccioso hay que proceder a la desinfección de las habitaciones y de la ropa de uso personal del enfermo. Los esputos se deben desinfectar con solución al 4% de cloramina, con solución, al 5%, de hipoclorito cálcico, con soluciones al 0,5% de KOH, de NaOH o con solución de lisol al 5%. Hay que exterminar todas las aves enfermas, desinfectando los lugares en que han permanecido. A consecuencia del hecho de que las palomas, enfermas de ornitosis, poseen una gran infecciosidad, surge la necesidad de incrementar, considerablemente, el control sanitario-veterinario, limitando o prohibiendo, totalmente, la cría de palomas en las ciudades y en las cercanías de las granjas avícolas.

Una variedad de la ornitosis es la *psitacosis* (del griego psittacos-papagayo), cuyo agente etiológico es la Miyagawanella psittaci. Esta provoca una enfermedad infecciosa en los papagayos y en el hombre. En los papagayos, la psitacosis se caracteriza por coriza, enteritis, diarreas extenuantes, que terminan, generalmente, con la muerte de las aves. La enfermedad se observa en América del Sur, en Australia y en otros países.

En el hombre, la psitacosis se acompaña de bronquitis y de bronconeumonía. La enfermedad se transmite por gotitas aéreas. Algunas personas que han padecido la enfermedad pueden ser portadoras de estos gérmenes durante más de 10 años.

El diagnóstico de laboratorio, el tratamiento y la profilaxis son los mismos que los que se expusieron al tratar de la ornitosis.

AGENTE DEL LINFOGRANULOMA VENEREO

El microorganismo Miyagawanella limphogranulomatosis (C. Gamma, 1924) tiene de 250 a 250 milimicras de tamaño, es de forma de coco y se dispone intra y extracelularmente, en parejas, en grupos y cadenas o formando acúmulos compactos del tamaño de 1 a 10 micras (ver fig. 127, 5). Por su composición química y sus propiedades tintoriales, este agente se asemeja al agente etiológico de la ornitosis. Es sensible a la penicilina, las sulfamidas y algunos compuestos de antimonio. No se conserva en glicerina al 50%.

En el hombre, este microorganismo produce la linfogranulomatosis (o enfermedad de Nicolas y Favre). La infección se transmite por vía genital. Se encuentra en los países subtropicales. En la URSS no se conoce esta enfermedad.

El diagnóstico de laboratorio se lleva a cabo con ayuda de la investigación microscópica de frotis, teñidos por el método de Romanovski-Giemsa o impregnados argénticamente por el método de Morosov. Tienen importancia diagnóstica la reacción de fijación del complemento y la prueba alérgica (reacción de Frei). Se emplea la inoculación intracerebral de ratones blancos, en los que se produce una meningitis de terminación fatal.

Para el tratamiento se administran clortetraciclina, oxitetraciclina, penicilina y preparados del grupo de las sulfamidas.

AGENTE DEL TRACOMA

El agente infeccioso Chlamydia trachomatis tiene forma de coco (ver fig. 127, 6) y unas dimensiones que varían entre 200 y 500 milimicras y, a veces, 800 milimicras. Se colorea por el método de Romanovski-Giemsa en tono azulado o violeta. En el citoplasma de las células epiteliales de la conjuntiva, L. Halberstädter y S. Prowazek (1907) encontraron inclusiones de cerca de 10 micras de tamaño. El agente infeccioso pasa a través de los filtros bacterianos de Berkefeld, posee un acentuado tropismo y se multiplica únicamente en las células de los epitelios planos de la conjuntiva y de la córnea oculares.

Los monos son susceptibles al agente del tracoma. Estos animales son capaces de ser infectados en la conjuntiva, con lo que se desarrolla un tracoma experimental, semejante al de la enfermedad humana. El reservorio de la enfermedad es el hombre.

La enfermedad de las personas se acompaña de bléfaro-quératoconjuntivitis. En los enfermos se desarrolla una inflamación crónica del tejido conectivo del ojo, con hiperplasia del tejido adenoide o hipertrofia de los folículos, que presentan el aspecto de granos transparentes.

En los casos graves, a consecuencia de la hipertrofia de los folículos, la conjuntiva adquiere el aspecto de huevas de rana. Más tarde, se produce la cicatrización de los folículos. El tracoma se transmite por contagio con los enfermos, a través de las toallas, a consecuencia de lavarse en la misma palangana, de tocarse con las manos sucias y, también, por intermedio de las moscas.

El diagnóstico de laboratorio se lleva a cabo en los casos de tracoma, mediante el hallazgo de las inclusiones en las células del epitelio de la conjuntiva.

El tratamiento se logra con éxito mediante el empleo de antibióticos (tetraciclina, eritromicina y levomicetina) y preparados del grupo de las sulfamidas, que, junto a otras medidas, forman parte del complejo del curso de tratamiento. Muy buenos resultados da la aplicación de pomada de clortetraciclina al 1%.

La profilaxis incluye el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado de los enfermos, la dispensarización de los focos. el mejoramiento de las condiciones sanitarias del trabajo y de la vida individual y la elevación del nivel material y cultural de la población. Existe una morbilidad muy elevada por tracoma en la India (en la que se encuentra afectada del 80 al 90% de la población) y otros países de Asia y Africa.

Ofrece semejanzas en sus propiedades morfológicas y tintoriales con el agente etiológico del tracoma la Chlamidia oculogenitalis (ver fig. 147, 9), que provocan en los niños recién nacidos una conjuntivitis o blenorrea con inclusiones, que se acompaña de fenómenos de infiltración conjuntival, sobre todo del párpado inferior. La fase aguda de esta afección dura unos 10-15 días, pero un grado perceptible de infiltración persiste durante 2-3 meses y aún más. A diferencia del tracoma, en las conjuntivitis con inclusiones no se observan lesiones corneales ni cicatrices de las conjuntivas. La fuente de la infección la constituye la madre, en la que el agente etiológico se conserva en el aparato urogenital y se transmite a los recién nacidos durante el acto del parto. Los adultos se infectan durante los baños en piscinas de pequeñas dimensiones y en estanques que no se someten a su desinfección por el cloro. En estos casos la enfermedad sigue el curso de una conjuntivitis folicular aguda, que dura cerca de un año. El tratamiento se lleva a cabo con preparados de sulfamidas y antibióticos. El empleo del nitrato de plata no evita la aparición de la conjuntivitis con inclusiones.

Virus

Los datos acerca de las dimensiones, morfología, estructura, naturaleza y cultivo de los virus, así como acerca de la patogénesis y la inmunidad de las enfermedades producidas por éstos, se expusieron en los capítulos de la parte general de la Microbiología médica.

En vista de la semejanza de los principios sobre que se basa el diagnóstico de laboratorio de la mayoría de las infecciones, producidas por virus, es conveniente, antes de describir los diferentes agentes etiológicos, exponer los métodos fundamentales que se emplean para las investigaciones de laboratorio de las infecciones producidas por virus.

Con ayuda de la reacción de neutralización puede determinarse la capacidad del virus para perder su virulencia, bajo la influencia de sueros inmunes específicos. Esta reacción se emplea, con mucha frecuencia, para el diagnóstico de diversas enfermedades producidas por virus. Aún no se conoce el mecanismo de esta reacción. Algunos autores la consideran semejante a la reacción de neutralización de una exotoxina por la antitoxina, mientras que otros consideran a esta reacción como el resultado de un bloqueo de las células susceptibles por los anticuerpos de los sueros antivirólicos.

Existen varios métodos para realizar la reacción de neutralización. En esta reacción intervienen dos componentes: el suero y el virus. Se mezclan volúmenes iguales de suero, sin diluir, con diluciones crecientes de virus o una determinada dosis de virus y diluciones progresivas de suero. La mezcla del suero y del virus se inyecta a animales (subcutánea, intraperitoneal o intravenosamente, según el método que permita provocar la enfermedad en los animales).

El cálculo de los resultados es bastante complicado y exige la determinación del índice de neutralización (se denomina índice de neutralización la relación existente entre la dosis del virus en la mezcla con suero inmune, que provoca la muerte del 50% de los ratones y la dosis del virus, que provoca la misma letalidad, cuando está mezclado con suero normal).

El Comité de estandartización de los métodos serológicos de los Estados Unidos de América considera que los índices de neutralización de 1 a 10 son negativos, los de 10 hasta 50, dudosos, y que, únicamente, los índices superiores a 50 son positivos.

Picornavirus

Este orden incluye más de 100 tipos de virus pequeños, cuyas dimensiones no exceden de 17-30 milimicras.

Su estructura antigénica es muy sencilla, estando estos virus compuestos de nucleoproteidos, contienen ARN, no poseen lípidos y son resistentes al éter. Sus enzimas están mal estudiados. La transmisión, desde el individuo enfermo, se efectúa sin la intervención de hematófagos.

Virus de la poliomielitis epidémica

A pesar de que la poliomielitis es una enfermedad muy antigua, su naturaleza infecciosa fue establecida únicamente en 1905 por O. Wickman, al estudiar una epidemia de esta enfermedad en Suecia.

En 1908-1909, K. Landsteiner y E. Popper demostraron que la poliomielitis tiene la epidemiología virásica. Estos autores provocaron en los monos una enfermedad febril, inyectándoles una emulsión de médula espinal de una persona, fallecida de poliomielitis. En el mono aparecieron las manifestaciones típicas de la poliomielitis con parálisis fláccidas. En 1949 J. Endres obtuvo el virus en cultivos de tejidos

Morfología. El virus (fig. 129) tiene unas dimensiones entre 8 y 27 milimicras. Forma inclusiones intranucleares. Se le ha obtenido en forma cristalizada y no contiene sistemas enzimáticos, por lo que se encuentra en completa dependencia de las células del individuo enfermo, del que es un parásito intracelular obligado. Sus propiedades infecciosas están asociadas a su ácido nucleico.

Cultivo. El virus de la poliomielitis epidémica se multiplica en un medio constituido por solución de Tyrode, suero de mono y cerebro triturado de pollo de 10 a 12 días de edad, o en cultivos de células de riñón de mono o de embrión humano y de células HeLa. En las células de los cultivos de teji-

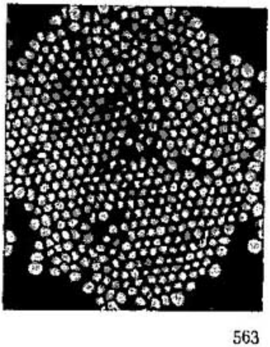


Fig. 129. Virus de la poliomielitis

dos se pueden observar cuerpos esferoidales, del tamaño de 0,2 micras, que se colorean por el método de Romanovski-Giemsa en un tono azulado o rosado.

Estructura antigénica. Existen tres tipos de virus que no poseen propiedades inmunogénicas comunes.

Entre los virus del tipo I se cuentan las cepas "Brunhilde" en USA y la cepa "KRF" en la URSS, que son patógenas para el hombre y para el mono. Inmunológicamente son semejantes entre sí. Entre los virus del tipo II se encuentran la cepa "Lansing" de los USA y la cepa "Ovchinnikov" de la URSS, que provocan la enfermedad, no sólo en el hombre y en los monos, sino también en los roedores (ratas del algodón, ratones blancos y grises, ratones campestres, hámsters y otros). Estas cepas no provocan inmunidad contra las cepas del virus de la poliomielitis de otros tipos. Los virus del tipo III de la poliomielitis (cepa "Leon" en USA y la cepa "Zonders" en la URSS) son patógenos únicamente para el hombre y el mono, diferenciándose, inmunológicamente de los otros dos tipos.

Durante el período de los brotes epidémicos se aísla, preferentemente, el tipo I (65-95%), mientras que el tipo II y el tipo III sólo se aíslan en el 5-35% de los casos.

En 1952-1959 se aislaron virus que tenían semejanzas con el virus de la poliomielitis y el virus de Coxsackie. Las formas paralíticas las produce con más frecuencia el virus del tipo I. En el organismo del hombre y de los animales condiciona la producción de anticuerpos fijadores del complemento y neutralizadores de virus.

Resistencia. Este virus es sumamente resistente a la inactivación fotodinámica. En el agua estéril, a la temperatura ambiente, se conserva durante más de 100 días; en la leche hasta 90 días; en las deposiciones, en frío, más de 6 meses y en las aguas residuales, durante algunos meses. También resiste a la acción de las soluciones de ácido fénico al 0,5-1,0%; durante algunas semanas se conserva a un pH entre 3,8 y 8,5.

El virus de la poliomielitis es muy susceptible a las soluciones de hipoclorito cálcico, de cloramina, de formalina, de permanganato potásico y de peróxido de hidrógeno. La ebullición produce la muerte del virus con extremada rapidez.

Patogenicidad para los animales. Semejantes a los virus de la poliomielitis, ECHO y ROE, resultaron ser los virus enterales de los monos (ESMO), del ganado vacuno (virus ESVO), de los cerdos (ECSO) y de otros animales. No obstante, sus relaciones con el virus de la poliomielitis no se han podido establecer. Las cepas de los tipos I y III se pueden inocular fácilmente a los monos chimpancés y macacos rhesus, para obtener infecciones experimentales, mientras que al tipo II son susceptibles las ratas del algodón y los ratones blancos. Los animales enferman al 3er-8° día después de la inoculación, con manifestaciones de parálisis fláccidas de las extremidades y del dorso.

Patogénesis y enfermedad humana. Este virus posee un manifiesto neurotropismo, provocando un proceso inflamatorio, degenerativo en las astas anteriores de la médula espinal y en los núcleos grises subcorticales. No obstante, el virus circula en la sangre y se elimina por las mucosas nasofaríngeas. También se elimina el virus con las deposiciones fecales de los enfermos y de los que han sufrido la enfermedad, durante 2 a 7 semanas y, a veces, hasta durante 4 meses; también puede eliminarse con las heces durante el período de incubación y en los portadores sanos. En las mucosidades de la nasofaringe y de las amígdalas se puede encontrar el virus de la poliomielitis, incluso tres días antes del ascenso térmico y durante 3-10 días después del comienzo de la enfermedad. Por su curso clínico, la poliomielitis se divide en tres formas: abortiva, aparalítica y paralítica.

Inmunidad. La inmunidad que se produce después de haber sufrido la enfermedad es muy firme, no conociéndose casos de repetición de la misma. La resistencia se explica por la presencia de anticuerpos en la sangre, capaces de neutralizar el virus.

Diagnóstico de laboratorio. Este se efectúa mediante la reacción de neutralización y la de fijación del complemento. Por su mecanismo, la reacción de fijación del complemento es semejante a las reacciones que se emplean para el diagnóstico de las enfermedades bacterianas y rickettsiósicas. Los antígenos se preparan con suspensión de cerebro de ratones, infectados con determinados tipos de virus, con tejidos de embriones de pollo, infectados con el virus, y también con cultivos de tejidos de otra procedencia. Los antígenos son sometidos a un cierto tratamiento para eliminar sus propiedades anticomplementarias. Deben ser transparentes y se les debe conservar congelados. Los antígenos se conservan agregándoles mertiolato al 1:10.000.

La reacción de fijación del complemento puede ser utilizada para determinar en el organismo del enfermo o de los animales, tanto la presencia del antígeno, como de los anticuerpos. Los sueros que se emplean para la determinación del antígeno se obtienen mediante la inmunización de los animales. Para la investigación de los antígenos se emplean sueros homólogos; esta condición no se cumple cuando se trata de suero de convalecientes.

El principio de la ejecución de la reacción de fijación del complemento es el mismo que cuando se trata del diagnóstico de las enfermedades bacterianas. Fundamentalmente, en la reacción intervienen los antígenos que se investigan y los controles, los sueros que se investigan y los controles y el sistema hemolítico.

Con la reacción de fijación del complemento se determina la presencia de antígeno (virus) en el organismo y su incremento en los enfermos que presentan formas evidentes o latentes de la enfermedad. En los convalecientes se determina la presencia de anticuerpos, respecto a determinado antígeno. Los métodos de realización de la reacción de fijación del complemento se perfeccionan de año en año: se practica la reacción de fijación del complemento en frío, se recomiendan micrométodos, etc.

Se han obtenido buenos resultados empleando el método de cultivo de tejidos. El virus de la poliomielitis se multiplica en cultivos de embriones humanos y de células HeLa. Más efectivo resultó el método de cultivos en una sola capa de células testiculares o renales, en los que se observa, claramente, la aparición de placas (sectores de células degeneradas). El virus también puede demostrarse con ayuda de la reacción de neutralización, con el empleo de cultivos de tejidos. Con este método se logra hacer muy pronto el diagnóstico y determinar el tipo de virus.

En la poliomielitis aguda, en el suero de los enfermos se encuentran anticuerpos fijadores del complemento, con cuya demostración se puede determinar, no sólo la enfermedad, sino el tipo del virus que la produce.

Con relativa rapidez se diagnostica la poliomielitis con ayuda de la prueba coloreada: en un tubo de ensayo, que contenga cultivo de tejido de riñon de mono o con cultivo de células HeLa, se agregan diferentes diluciones de virus, con la adición simultánea de fenol rojo; en el tejido normal (sin virus), la coloración roja del medio se hace amarilla, mientras que en el tejido infectado por el virus, no se modifica el color (rojo). De este método de coloración existen diversas modificaciones.

Tratamiento. No existe tratamiento específico. Se recomienda la inyección precoz de gammaglobulina, la transfusión sanguínea y la administración en grandes cantidades de vitaminas C, B_{12}; de aminoácidos (leucina y ácido glutámico); de analgésicos (analgina, piramidón, pantopón y otros), junto a mediadores y estimulantes (proserina, galantamina, dibazol y otros). Para evitar las contracturas y las deformaciones, en los primeros días de aparición de las parálisis, se establece un régimen ortopédico; durante el período de reparación se practica la gimnasia terapéutica y, si hay perturbaciones respiratorias, se emplea el aparato de respiración artificial.

Profilaxis. La fuente de la enfermedad la constituyen las personas enfermas de poliomielitis (con formas clínicas evidentes, frustradas y atípicas), así como los portadores que se encuentran en estrecho contacto con los enfermos. Se admite, que únicamente enferma un 10% de las personas que se contaminan, no desarrollándose formas paralíticas más que en 0,1 a 1,0% de los casos.

Las formas abortivas, frustradas y asintomáticas de poliomielitis se encuentran con gran frecuencia entre las personas que rodean a los enfermos y representan un gran peligro, como fuentes insospechadas de propagación de la enfermedad.

La poliomielitis se transmite, desde el enfermo o del portador, por intermedio de las manos sucias, contaminadas con restos de productos alimenticios y de agua, los objetos del servicio del enfermo, la ropa interior y la de la cama y, durante el verano y el otoño, por intermedio de las moscas. Además, se puede transmitir por gotitas, por vía aerógena.

La variación estacional se observa en los meses de verano y de otoño (agosto-septiembre), aunque casos aislados pueden observarse durante todo el año.

La enfermedad la contraen, preferentemente, los niños, desde la edad de 4 meses hasta 5 años. Durante el período de los brotes epidémicos se puede observar la infección también en los niños de mayor edad e incluso entre los adultos.

Entre las medidas profilácticas se cuentan el diagnóstico precoz y correcto, el despiste activo de los enfermos durante la consulta de ambulatorio, en las visitas domiciliarias y en el control de los niños en las instituciones infantiles y en los estacionarios. Hay que hospitalizar, inmediatamente, al 100% de los enfermos, que padezcan formas agudas, y a los enfermos sospechosos de padecer poliomielitis. Además de esto, hay que pasteurizar la leche destinada a los niños. El agua se debe esterilizar mediante la clorinación o la ebullición. Por otra parte, a las personas que han estado en contacto con enfermos de poliomielitis no se les debe consentir la entrada en las instituciones infantiles hasta después de haber transcurrido 20 días.

Para la inmunización activa se utiliza vacuna preparada con virus muerto por formalinización (I. Salk) o con cepas atenuadas de virus (A. Sabin). En la URSS, A. Smorodintzev y M. Chumakov elaboraron un método para la inmunización, en masa, de los niños con vacuna viva, gracias a cuyo empleo ha descendido, extraordinariamente, la morbilidad por poliomielitis. Con ayuda de la inmunización con vacuna viva, se resuelve, con éxito, el problema de la liquidación completa de la enfermedad.

La vacuna polivalente muerta consta de los tipos I, II y III de virus de poliomielitis, inactivado con formalina. La vacunación se hace en tres veces, intramuscularmente (en el tercio superior del brazo). La vacuna viva consiste en grageas, que contienen un virus de poliomielitis de determinado tipo y se administra tres veces por vía bucal.

La profilaxis específica, pasiva, se hace mediante la administración de gammaglobulina, de sangre de los padres o del suero de personas sanas, a todos los niños menores de 7 años, que han tenido contacto con enfermos y, de acuerdo con indicaciones médicas, también a los niños de mayor edad. El plazo de acción de la inmunización pasiva es de 3 semanas.

Virus Coxsackie y ECHO

Las enfermedades producidas por el virus Coxsackie fueron descubiertas en 1948 por G. Dalldorf y G. Sickles en la pequeña localidad americana de Coxsackie (del estado de Nueva York) entre niños que sufrían parálisis y otras afecciones que recordaban la poliomielitis. El virus, aislado de dos niños enfermos, resultó ser patógeno para los ratones recién nacidos, en los que provocaba una enfermedad mortal, con parálisis y afecciones destructivas de los músculos estriados. Después de 1948 se han encontrado virus Coxsackie en muchos otros países del mundo. Los virus ECHO (Enteric cytopathogen human orphans) fueron descubiertos por J. Melnick, J. Enders y otros.

Morfología. Las dimensiones de estos virus son muy reducidas: 25 a 30 milimicras, pasando a través de los filtros bacterianos.

Cultivo. Estos virus se multiplican en cultivos de tejidos (células renales de mono y de hombre, fibroblastos de riñón humano). Los virus ECHO, en su gran mayoría, no son patógenos para los ratones recién nacidos.

Estructura antigénica. Existen 30 diferentes tipos de virus Coxsackie, desde el punto de vista inmunológico, cuya existencia se ha determinado en experiencias de neutralización cruzada con anticuerpos y con la reacción de fijación del complemento.

Los virus Coxsackie se dividen en dos subgrupos: A (24 tipos) y B (6 tipos). Los virus Coxsackie poseen propiedades inmunogénicas. Existen datos contradictorios acerca de la interferencia de los virus Coxsackie y los virus de la poliomielitis. Es posible que todo este grupo sea heterogéneo desde el punto de vista inmunogénico. Se conocen 28 tipos de virus ECHO, que provocan en el hombre enfermedades de muy diverso tipo, por su cuadro clínico.

Resistencia. Los virus Coxsackie y ECHO poseen una resistencia relativamente elevada: se conservan durante largo tiempo en estado de congelación a –70° C; en glicerina o con suero equino a la temperatura ambiente, durante 70 días, y en el frigorífico, durante más de un año.

Los virus Coxsackie, de manera semejante a los virus de la poliomielitis, resisten a diferentes concentraciones de iones de hidrógeno, conservándose en un pH de 2,3 a 9,4 durante 24 horas y entre 4,0 y 8,0 durante 7 días. A la temperatura de 50-55° C, estos virus sucumben en 30 minutos. Sobre ellos no ejercen ningún efecto los antibióticos, son resistentes a la acción del alcohol etílico de 70° y a la de una solución de lisol al 5%, pero son sumamente sensibles a la acción de las soluciones de ácido clorhídrico o de formalina.

Patogenicidad para los animales. En estos últimos tiempos se ha demostrado que el ganado vacuno, los cerdos pequeños, las aves y los roedores enferman de enteritis, producidas por virus, y, verosímilmente, pueden ser, en muchos casos, una fuente de infecciones humanas.

Patogénesis y enfermedad humana. El cuadro clínico de la infección producida por estos virus es variable, existiendo diversas formas clínicas (ver tabla N° 32).

Meningitis serosa aséptica. La enfermedad presenta un curso febril, con malestar, cefalalgia intensa, náuseas y dolores de vientre. Más adelante se desarrolla rigidez de los músculos de la nuca y a los 1-2 días aparecen vómitos, sube la temperatura (hasta 40° C y más), que se mantiene durante 5 días (con variaciones entre 3 y 10 días). Se han observado ascensos repetidos de la temperatura con intervalos de 4-5 días. A veces se observan manifestaciones de hiperemia en las fauces. En el líquido cefalorraquídeo se encuentran aumentados los leucocitos hasta 200 células por milímetro cúbico, llegando, a veces, hasta 600-800. La enfermedad dura de 1 a 3 semanas.

Pleurodinia. (Enfermedad de Bornholm). Se acompaña de fiebre, llegando la temperatura hasta 38-40° C. Hay cefalalgia y dolores de garganta, a la deglución, y en los músculos, el pecho, el vientre y en las extremidades. Los dolores se intensifican al hacer movimientos, persistiendo durante 2 días y hasta 2 semanas. La fiebre se prolonga durante 2-4 días, presentándose, a veces, una segunda ondulación febril, que dura de 2 a 3 días. En la mitad de los casos, los dolores se localizan en el vientre, pero, a veces, también existen dolores en el tronco y en las extremidades. En algunos enfermos se observa rigidez de nuca y de la columna vertebral. Por su duración, esta enfermedad se asemeja a la meningitis aséptica.

Herpangina. La enfermedad se caracteriza por su comienzo repentino, la elevación de la temperatura hasta 40,5° C durante 1-4 días, pérdida del apetito y disfagia. La mayoría de los enfermos se queja de dolor en la garganta y en un 25% de los casos se presentan vómitos y dolores de vientre. La garganta está hiperémica y cubierta de pápulas bien delimitadas, localizadas en los pliegues anteriores del velo del paladar y, más raramente, en el cielo de la boca, en la úvula, las amígdalas o la lengua. En un comienzo, las pápulas

Tabla 32

Enfermedades provocadas por los enterovirus

Virus	Nombre de la enfermedad
Poliomielitis	Poliomielitis, meningitis aséptica, afecciones febriles no diferenciadas
Coxsackie, subgrupo A (24 tipos)	Herpangina (tipos 2, 3, 4, 5, 6, 8, y 10) Enfermedades febriles, que se acompañan de erupciones petequiales y vesiculosas con estomatitis (tipos 9 y 10) Meningitis aséptica (tipos 4, 7, 9, 23) de forma epidémica Enfermedades respiratorias (tipo 21) Formas paralíticas, semejantes a la poliomielitis (tipos 4, 7, 9 y 23) Pericarditis (tipo 1)
Coxsackie, subgrupo B (6 tipos)	Pleurodinia (enfermedad de Bornholm) (tipos 1, 3 y 5) Miocarditis aséptica de los niños (tipos 3 y 4) Meningitis aséptica (todos los 6 tipos) Faringitis vesiculosa (tipos 2 y 6) Enfermedad febril con exantema (tipos 1, 3 y 5) Enfermedades paralíticas, semejantes a la poliomielitis (tipos 3, 4 y 5) Hepatitis de las embarazadas (tipo 5) Síndrome de Parkinson (tipo 2) Encefalitis (tipo 3)
ECHO (28 tipos)	Meningitis aséptica (17 tipos) Infecciones respiratorias (tipos 8, 11, 20, 22, 25 y 28) Diarrea de virus entéricos (tipos 6, 14, 18 y otros) Ataxia cerebral (tipo 9) Enfermedades paralíticas, semejantes a la poliomielitis (tipos 2, 4, 9, 11, 13 y 16) Enfermedades febriles, que se acompañan de erupciones (tipos 9 y 16).

tienen un aspecto blanco grisáceo, rodeadas de un círculo rojo; de éstas suele haber de 5 a 14. Después, el enrojecimiento circular se intensifica, las vesículas aumentan de tamaño, hasta que, finalmente se ulceran. A veces, las lesiones vesiculosas y ulcerativas se desarrollan simultáneamente. En la sangre se observa leucocitosis.

Exantema de Boston (*exantema epidémico*). La enfermedad se acompaña de fiebre durante 3-4 días, escalofríos, cefalalgias intensas en los adultos y dolores de vientre en los niños, con erupciones cutáneas, que recuerdan a las de la roséola, con aparición de vesículas y pequeñas ulceraciones en las fauces. La enfermedad tiene un carácter epidémico.

Miocarditis aséptica. Se observa entre los recién nacidos y en los niños hasta de 3 años. Presenta una letalidad muy elevada (70-80%). Entre los niños que se encuentran en las casas de maternidad se pueden observar brotes de *encefalitis de los recién nacidos*, que siguen un curso grave y dan una elevada mortalidad, así como de *diarreas*, producidas por *enterovirus*, que se presentan en los niños pequeños.

Los virus Coxsackie y ECHO pueden, también, provocar otras enfermedades: crup no diftérico y enfermedades semejantes a la gripe y a la poliomielitis.

Fiebre de los tres días. Comienza con una elevación térmica hasta la temperatura de 38-39° C, acompañada de dolores de garganta, de vientre y de la región epigástrica, con hiperemia de la cara, de las fauces, de las escleróticas y de las conjuntivas.

Inmunidad. El padecimiento de la enfermedad deja tras de sí una inmunidad bastante acentuada. Además, la inmunidad se forma como resultado de formas latentes de infecciones, producidas por enterovirus, sobre todo entre los grupos de población de edad más avanzada. La hipótesis de que la transmisión de los virus Coxsackie y los de otras enfermedades de este grupo pueda tener lugar por gotitas transmitidas por vía aérea, plantea el problema de la necesidad de buscar métodos para la profilaxis específica contra los enterovirus. En la actualidad se está experimentando el empleo de vacunas, obtenidos con virus vivos y muertos.

Diagnóstico de laboratorio. La enfermedad se diagnostica por los datos que proporciona el cuadro clínico y los que se obtienen de las investigaciones de laboratorio y epidemiológicas.

Para llevar a cabo las investigaciones virológicas se emplean las secreciones de la nasofaringe o de las amígdalas, el líquido cefalorraquídeo y las heces. Con el material destinado a la investigación, se inoculan ratas del algodón, que tengan dos días de edad, o ratones, en los que se desarrollan alteraciones características de los músculos del esqueleto y lesiones focales en el encéfalo, en los músculos y en otros órganos.

El virus se obtiene de las deposiciones y de las secreciones de la nasofaringe de los enfermos. El virus es muy patógeno para los ratones y los hámsters recién nacidos, en los que aparece atonía y parálisis de una o de varias extremidades y del cuello, produciéndose su muerte a las 24 horas de haberse practicado la inoculación. Además, el diagnóstico se establece con ayuda de la reacción de neutralización del virus y por el incremento del título de los anticuerpos en el organismo de los convalecientes, comparándosele con el que tenían al comienzo de la enfermedad. Cuando se inoculan los ratones recién nacidos con virus del subgrupo A, se afectan los músculos estriados, provocándose una miositis extensa, mientras que los virus del subgrupo B provocan en los ratones parálisis y alteraciones patológicas de los órganos internos.

La diferenciación de las enfermedades causadas por los virus Coxsackie con respecto a las causadas por el virus de la poliomielitis tiene una gran importancia práctica, ya que, en muchos casos, estas dos enfermedades aparecen simultáneamente.

Tratamiento. Aún no se conocen métodos de tratamiento, careciéndose, también, de preparados específicos que actúen contra los virus Coxsackie.

Profilaxis. Los virus Coxsackie y ECHO están muy difundidos, siendo eliminados por los enfermos con las deposiciones fecales y las secreciones nasofaríngeas. Se les ha encontrado en las aguas residuales y pueden transmitirse, también, por las moscas. Estas enfermedades se observan con mayor frecuencia durante el verano y la primera parte del otoño. Se ha demostrado la existencia de portadores sanos de virus del grupo Coxsackie. Enferman las personas de todas las edades y sexo, pero, con más frecuencia, los niños. No existen métodos específicos de profilaxis. Se llevan a cabo medidas sanitarias generales, como en el caso de las infecciones intestinales, aunque no esté descartado el mecanismo aerógeno de transmisión por gotitas. El aislamiento de los enfermos, la desinfección y otras medidas profilácticas se llevan a cabo de la misma manera que para la prevención de las infecciones intestinales y las que se transmiten por vía aerógena por intermedio de gotitas.

En los últimos diez años se han descubierto muchos otros virus, aislados del intestino humano, sobre todo en los niños, en los que habían provocado diferentes síntomas clínicos. Los virus se han encontrado en personas completamente sanas y, algunos tipos, también en los animales. Entre los enterovirus se han diferenciado 3 tipos de *reovirus* (virus respiratorio-enterales), que tienen unas dimensiones que se encuentran entre 60 y 90 milimicras, son resistentes al éter y al calentamiento hasta 56° C, contienen ARN y forman inclusiones citoplasmáticas.

Una peculiaridad de los enterovirus es que no poseen una especificidad rigurosamente manifiesta. Diferentes tipos de virus pueden provocar la misma enfermedad, lo mismo que los virus de un mismo tipo tienen la propiedad de condicionar el desarrollo de diferentes enfermedades.

En la etiología de las enteritis infantiles intervienen los virus ECHO, Coxsackie y adenovirus, que pueden condicionar un síndrome clínico, cada uno de por sí o en combinación con el B. coli, las bacterias disentéricas o las salmonellas. No obstante la difusión de las enteritis producidas por virus, las enfermedades provocadas por estos microorganismos aparecen cuando se dan determinadas condiciones desfavorables (recalentamiento, infecciones con microflora bacteriana, etc.).

Rinovirus

La naturaleza virólica de la coriza infecciosa (rinitis contagiosa, common cold, resfriado) era ya conocida desde hace más de 50 años, aunque el cultivo del virus no haya sido posible hacerlo hasta 1960. Los rinovirus fueron aislados de enfermos que padecían resfriados agudos, obteniendo su desarrollo en cultivos primarios de riñón humano y en cultivos secundarios de riñones de mono. Se les cultiva a baja temperatura (32-33° C) con aireación incrementada (en tubos de ensayo, mantenidos en movimiento giratorio), a un pH de 6,8 a 7,2. Se conocen las cepas H y M. Las cepas H se multiplican únicamente en el cultivo de riñones humanos y las cepas M en los cultivos de riñones de mono. Por sus dimensiones, su resistencia al éter, la ausencia de patogenicidad para los ratones lactantes y otros animales, los rinovirus tienen semejanzas con los enterovirus, mientras que, por el mecanismo de su transmisión, se asemejan a los virus de las vías respiratorias superiores. En el hombre, los rinovirus se localizan en las células epiteliales de la mucosa nasal; no se les ha aislado del intestino. Las personas que tienen escaso contenido de anticuerpos en la sangre son susceptibles al contagio; los individuos, que poseen títulos elevados de anticuerpos, son resistentes a la infección con rinovirus.

Virus de la fiebre aftosa

En 1897 F. Löffler y P. Frosch demostraron que el líquido de las vesículas de la fiebre aftosa atraviesan los filtros bacterianos, conservando toda su virulencia.

Morfología. Este virus tiene de 22 a 30 milimicras de tamaño, formando inclusiones intracelulares.

Cultivo. El virus se cultiva en el embrión de pollo, con adición de tejido epitelial de lengua de ganado vacuno. El virus se multiplica con bastante intensidad en el tejido encefálico de ratones de 7 a 10 días de edad.

Estructura antigénica. El agente etiológico de la fiebre aftosa no es homogénco serológicamente. Se conocen tres tipos fundamentales: O, A y C, y cuatro serotipos complementarios. Dentro del tipo O se han separado 6 subtipos (O1, O2, O3, O4, O5 y O6).

Resistencia. El virus de la fiebre aftosa es muy resistente a los factores del medio externo. En las secreciones de los animales enfermos se conserva durante un período de 2 meses y en la lana 2 semanas. En la carne de los animales infectados, el virus de la fiebre aftosa sucumbe al cabo de 2 a 3 días . Este virus es susceptible a las substancias desinfectantes, como la formalina y los álcalis.

Patogenicidad para los animales. La fiebre aftosa es una infección muy contagiosa de la que enferman el ganado vacuno, el cabrío y los cerdos.

Patogénesis y enfermedad humana. La contaminación del hombre tiene lugar a través del contenido de las vesículas, de la leche, de la saliva y de la orina, asimismo por intermedio de los piensos y de diversos objetos, utilizados para el cuidado de los animales. El virus atraviesa el tracto digestivo o los epitelios y los tegumentos cutáneos lesionados. Enferman, preferentemente, los niños, que beben leche cruda de las vacas enfermas de fiebre aftosa. Desde el lugar de su primera localización, el virus penetra en la sangre y produce un estado de virusemia, con lesiones aftosas de las mucosas bucales y de la piel.

Diagnóstico de laboratorio. Para diagnosticar la fiebre aftosa se inoculan cobayos, en la piel de la planta de las patas. Durante 1 a 4 días, los animales presentan una elevación térmica y la aparición de una erupción vesicular en la planta de la extremidad infectada y en la mucosa de la cavidad bucal. También se hace la reacción de fijación del complemento con sueros paralelos, de la sangre de los enfermos, tomada con intervalos de 4-6 días.

La inmunidad es tipo específica y está asociada a la presencia de anticuerpos neutralizantes del virus.

Tratamiento. Se emplean tratamientos sintomáticos: una dieta ligera, la aplicación de nitrato de plata al 4% en las úlceras. En los casos en que existan complicaciones en forma de supuraciones, se emplea la penicilina, enjuagues de la boca con soluciones de rivanol o de permanganato potásico. La administración de suero inmune de convalecientes de fiebre aftosa o de suero inmune específico permite conseguir una curación rápida.

Profilaxis. La profilaxis se efectúa mediante el cumplimiento de las reglas sanitario-higiénicas (ebullición de la leche, defensa de las manos y de la cara durante el trabajo de cuido de los animales). En la práctica veterinaria se emplea la vacuna contra la fiebre aftosa, que se inyecta una vez al ganado vacuno que se encuentra bajo el peligro de infectarse en las granjas contaminadas con esta afección.

Virus de la hepatitis epidémica

Las investigaciones de G. Findlay, de F. Mac Callum y otros permitieron en 1942-1944 confirmar la naturaleza infecciosa de la "ictericia catarral" descrita en 1888 por el clínico ruso S. Botkin.

Morfología. El virus tiene forma esférica, con unas dimensiones de 12 a 18 milimicras. El virus produce inclusiones intranucleares en las células hepáticas. Pasa a través de diferentes filtros.

Cultivo. Después de que se hubo comprobado la naturaleza virólica de la hepatitis epidémica han transcurrido 20 años, antes de que se poseyesen datos verídicos acerca del cultivo del virus en los tejidos. En 1961, W. Rightsell, y sus colaboradores obtuvieron el virus de la hepatitis epidémica en cultivos de crecimiento continuo Detroit--6 en matraces con medio nutritivo (85% de solución de Eagle con 15% de suero de feto de vaca, sin filtrar). Los autores aislaron el virus del suero y del plasma de personas enfermas de hepatitis epidémica, tomados en el período preictérico o durante los 4-5 primeros días de la ictericia. Se han obtenido 24 cepas de virus, que han sido resembradas, con éxito, de 4 a 28 veces, en el medio de Detroit-6.

Estructura antigénica. Este virus se caracteriza por su estructura antigénica compleja. En el organismo humano provoca la formación de anticuerpos fijadores de complemento y neutralizantes del virus. El virus también se neutraliza con la gammaglobulina humana, lo que tiene una gran importancia desde el punto de vista práctico. Se han diferenciado tres serotipos: dos, que producen hepatitis epidémica en los voluntarios; otro, que no provoca la enfermedad.

Las cepas experimentales, inoculadas a las personas, fueron aisladas de la sangre, pasado 21 a 58 días, desde el momento en que se practicó la inoculación; los anticuerpos aparecieron después de 56 días. Los voluntarios, frecuentemente, se curaban antes de haber aparecido los anticuerpos en la sangre.

Resistencia. El virus posee una elevada resistencia, soportando el calentamiento hasta 60° C durante 1 hora y no sucumbe en el agua que contiene reducidas concentraciones de cloro. En glicerina y desecado al vacío se conserva en frío más de un año.

Patogenicidad para los animales. Los animales no son susceptibles al virus de la hepatitis epidémica. Se han aislado virus de perros, que, por el carácter de las lesiones que provocan en las células hepáticas, recuerdan los virus de la infección humana. No obstante, la identificación de los virus del hombre y del perro se encuentra aún en estado de estudio. Los animales no desempeñan ningún papel en la epidemiología de la hepatitis epidémica.

Patogénesis y enfermedad humana. Cuando tiene lugar la contaminación natural, el virus, después de haber penetrado en el tracto digestivo, pasa a la sangre o la linfa. Poseyendo un tropismo muy acentuado, el agente infeccioso provoca una hepatitis aguda, difusa, que se acompaña de lesiones de los elementos parenquimatosos y reticuloendoteliales del hígado, con disminución de sus funciones desintoxicantes. En el proceso se afectan también el bazo, las paredes de la vesícula biliar y los sistemas nervioso, endocrino y otros.

La enfermedad se caracteriza por ictericia, dolor del hígado, procesos degenerativos y necróticos, temperatura subfebril y una duración de 25 a 30 días. Existen formas larvadas de enfermedad y portadores de gérmenes entre las personas sanas.

La transmisión del virus se realiza a través del agua y de los productos alimenticios, contaminados por los enfermos, así como también por intermedio de las moscas. Los enfermos y los portadores eliminan virus con las deposiciones y la orina. Más de la mitad de todos los casos de enfermedad corresponde a los niños.

Existen dos formas de hepatitis epidémica: la primera (hepatitis infecciosa epidémica, tipo A) se transmite por vía oro-fecal; la segunda (hepatitis sérica, tipo B) se origina como resultado de una infección parenteral. En la primera forma de hepatitis epidémica, el período de incubación oscila entre los límites de 15 y 45 días (por término medio 26 días), mientras que el período de incubación de la segunda forma es más prolongado (de dos a seis meses).

La fuente de la hepatitis epidémica, tipo A, es el individuo enfermo o el portador. La contaminación tiene lugar según el tipo de las infecciones intestinales. La hepatitis sérica, tipo B, se origina como resultado de la inoculación, provocada con motivo de la ejecución de diferentes inyecciones y pruebas biológicas (inyecciones de vacunas, de sueros, de medicamentos, de alergenos), con jeringuillas y agujas incorrectamente esterilizadas, con las que, anteriormente, se habían practicado inyecciones a enfermos de hepatitis o a portadores sanos del virus.

Inmunidad. Después de haber sufrido la enfermedad queda un estado de firme y prolongada inmunidad. En la sangre de los convalecientes se encuentran anticuerpos: gammaglobulinas, capaces de inactivar al virus. Las gammaglobulinas de origen humano se utiliza con fines profilácticos.

Diagnóstico de laboratorio. Se realiza con ayuda de investigaciones especiales: ejecución de pruebas funcionales del hígado (bilirrubina, colesterina en sangre), reacciones de precipitación (del timol del sublimado), determinación de la actividad de la aldolasa, la transaminasas y otras.

Da buenos resultados la determinación de la actividad de la transaminasa del suero de los enfermos. También se utiliza la reacció de aglutinación de bacterias, cargadas con virus, y la reacción d fijación del complemento.

Tratamiento. No existe un tratamiento específico de esta enfermedad. Produce efectos favorables la administración de ácido ascórbico. Si la intoxicación es muy acentuada, se prescriben plasma seco y hormonas (cortisona, prednisolona y otras).

Profilaxis. La hepatitis epidémica, que se transmite por vía orofecal, se evita con el aislamiento de los enfermos, la observación de los individuos, con los cuales hayan tenido contacto los enfermos, la desinfección de los focos, la neutralización de las deposiciones, de la orina y de los esputos de los enfermos y de los convalecientes. La profilaxis de la hepatitis sérica se garantiza mediante la esterilización cuidadosa de las agujas, que se utilizan para la toma de sangre, para la ejecución de vacunaciones y para la práctica de pruebas biológicas (alérgicas), para la inyección parenteral de medicamentos y mediante el tratamiento adecuado de la sangre de donadores. Con fines profilácticos, se recomienda inyectar gammaglobulina, que, junto con el virus, que está muy difundido, condiciona la producción de una inmunidad pasivo-activa.

ARBOVIRUS

En este grupo se incluyen cerca de 200 virus pequeños, de 30 a 180 milimicras de diámetro. Estos virus contienen ARN; sus sistemas enzimáticos están poco estudiados, pero se consideran nucleoproteidos, por su composición química. Los antibióticos no ejercen ningún efecto curativo. Estos virus (Arthropodophiliales) son, verosímilmente, los parásitos primarios de los artrópodos, por intermedio de los cuales tiene lugar la infección de los mamíferos.

Virus de la encefalitis de garrapatas

El agente etiológico fue descubierto en 1937 por L. Zilber, M. Chumakov, E. Levkovich, V. Soloviev y otros. Las cuestiones de epidemiología y, sobre todo, de sus focos naturales, fueron estudiadas por E. Pavlovski y sus colaboradores.

Morfología. El virus atraviesa los filtros bacterianos y tiene un tamaño de 25 a 45 milimicras de diámetro, formando inclusiones en los núcleos de las células del asta de Ammón.

Cultivo. El virus se multiplica en cultivos de tejidos, en las membranas de los embriones de pollo y en el organismo de los ratones blancos. El mejor método consiste en su inoculación a animales.

El virus de la encefalitis de garrapatas provoca una acción citopatogénica en las células del tejido renal del embrión de cerdo, así como en algunos cultivos de tejidos trasplantables; en estos tejidos provoca fenómenos de degeneración del citoplasma, picnosis y muerte de los núcleos.

Se observa un incremento del contenido de ácido ribonucleico, sobre todo, en las células degeneradas; se incrementa, también, el contenido de glucógeno, bajo la forma de acúmulos amorfos, voluminosos. Se ha comprobado un incremento de la actividad de la succinodehidrasa y una disminución de la actividad de la citocromoxidasa en los procesos oxidativos de las células.

Estructura antigénica. Existen varias variedades de virus de la encefalitis de garrapatas, que tienen idéntica estructura antigénica y producen inmunidad cruzada. Con el virus de la encefalitis de garrapatas tienen semejanzas inmunológicas el virus de la encefalitis escocesa (encefalomielitis escocesa, enfermedad giratoria de las ovejas), el virus de la encefalitis biondulante (fiebre de la leche) y otros virus aislados de ratones.

A consecuencia de repetidos pases, el virus de la encefalitis de garrapatas, en las condiciones de laboratorio, pierde su virulencia en un grado considerable. Esta propiedad se utiliza para la obtención de vacunas (vacunas vivas).

Resistencia. En la glicerina al 50%, se conserva este virus durante 70 días. Bajo la influencia de la temperatura de 60-70° C el virus sucumbe al cabo de 10-15 minutos; por la acción de una solución de lisol al 1%, en 3 minutos; por la de una de lisol al 3%, en dos minutos y por la del éter o de la acetona, en tres días.

Patogenicidad para los animales. En condiciones naturales, el reservorio del virus son los burunduquis (roedor del grupo de las ardillas, Tamias sibiricus), las liebres, las ardillas, los mirlos, las ortegas y muchos otros mamíferos y aves salvajes, que no enferman ellos mismos, pero que son portadores prolongados del virus. El transmisor es la garrapata Ixodes persulcatus, en la que se ha comprobado la transmisión transovárica.

Entre los animales de laboratorio, son susceptibles los ratones a la inoculación intracerebral, subcutánea o intranasal, lo mismo que los monos.

Patogénesis y enfermedad humana. La encefalitis de garrapatas es una zoonosis, que se transmite de los animales al hombre, a través de las picaduras de las garrapatas, así como por intermedio de la leche de vaca y de cabra, infectadas con el virus. El agente infeccioso penetra en la sangre. El virus posee un tropismo bastante pronunciado respecto del sistema nervioso central (núcleos del tronco del encéfalo y las astas anteriores de la región cervical de la médula espinal), en el que provoca una meningoencefalpoliomielitis. Durante el período agudo de la enfermedad se observa una virusemia.

La encefalitis de garrapatas se acompaña de fiebre, somnolencia, que alterna con insomnio, perturbaciones de la capacidad motora y sensorial y fenómenos meníngeos. Como complicaciones, se presentan parálisis atróficas de los músculos del hombro y del cuello.

Inmunidad. Después de haber padecido la enfermedad queda una inmunidad muy firme, que se conserva durante toda la vida. Esta inmunidad también puede adquirirse como resultado de una infección asintomática, como se observa en las regiones endémicas.

Diagnóstico de laboratorio. El diagnóstico se lleva a cabo mediante el aislamiento del virus de la sangre, la reacción de neutralización en experiencias hechas en ratones y la reacción de fijación del complemento.

Tratamiento. La enfermedad se trata mediante la administración intramuscular de suero anticefalítico, a la dosis de 40-50 ml cada 2-3 días o en días alternos. Además se emplea la gammaglobulina específica.

Profilaxis. La enfermedad se caracteriza por poseer sus focos naturales. Estos focos ocupan zonas que abarcan grandes territorios de la RSFSR, de Kasajia, de Bielorrusia, de Ucrania y de otras repúblicas. En los focos naturales, del 4 al 12% de todas las garrapatas están infectadas del virus de la encefalitis.

Junto a las formas leves y típicas de encefalitis, entre las personas se observa, con bastante frecuencia, una infección asintomática que conduce a la producción de inmunidad.

Del hombre, enfermo de encefalitis de garrapatas, no se contagian ni otras personas, ni las garrapatas, ni los animales.

Una variedad de la encefalitis de garrapatas es la encefalomielitis escocesa de las ovejas (el hombre es poco susceptible, padeciendo la enfermedad en forma leve o, incluso, asintomática), la encefalitis australiana y la encefalomielitis de los ratones.

La lucha contra la encefalitis de garrapatas se lleva a cabo mediante el diagnóstico precoz, la hospitalización de los enfermos, la protección de las personas contra los ataques de las garrapatas, la destrucción de éstas, sobre todo entre los animales domésticos, y la cocción de la leche. El tratamiento con polvos DDT, de hexaclorociclohexano o de clorofos debe hacerse 2 a 3 años consecutivos.

La profilaxis específica se realiza por medio de la vacuna, preparada con virus de la encefalitis de garrapatas, pasado a través de los embriones de pollo o de cultivos de tejidos. La vacuna se inactiva con formalina y se deseca, en estado de congelación, al vacío.

Se obtienen buenos resultados con la profilaxis individual, gracias a la inyección de gammaglobulina antiencefalítica.

Virus de la encefalitis japonesa

En 1934, M. Hayashi demostró que la encefalitis japonesa era de naturaleza virólica. Durante los años 1938-1939, A Smorodintsev, E. Leukovich, A Shubladze y otros autores soviéticos realizaron profundas investigaciones acerca de la etiología de esta infección y de las vías de su transmisión.

El virus tiene de 20 a 30 milimicras de diámetro.

En 1938 se demostró, que esta encefalitis se transmite a través de las picaduras de los mosquitos Culex y Aëdes. Como reservorio del virus actúan las ratas y muchos otros animales de sangre caliente, entre ellos las aves de la familia de los gorriones. La enfermedad se encuentra en el Japón, en Corea, en la China, en la isla de Formosa, en las islas Filipinas y en las regiones marítimas del Lejano Oriente.

La encefalitis japonesa se manifiesta por perturbaciones profundas del sistema nervioso central, sobre todo del tronco del encéfalo y de los núcleos de la base del cerebro. La letalidad es sumamente elevada, habiendo llegado en el Japón hasta un 60%. Durante los brotes epidémicos en el Lejano Oriente(zona marítima), la mortalidad llegó hasta un 25-53%.

La curación se acompaña de la génesis de una inmunidad firme. No se han observado complicaciones en forma de parálisis, como las que se observan en el curso de la encefalitis de garrapatas.

Como ya había sido demostrado, la encefalitis japonesa no sólo se presenta en forma grave, sino que también pueden observarse formas leves e, incluso, asintomáticas, que se acompañan de la acumulación de anticuerpos en la sangre de los individuos que viven en zonas endémicas.

La encefalitis japonesa se encontraba en el territorio de la URSS, en zonas poco habitadas, desprovistas de bosque, con gran cantidad de lagos y de pantanos. En los endémicos tiene lugar una circulación ininterrumpida del virus entre los animales y los mosquitos. Estos insectos, que se han contaminado con el virus, lo conservan durante toda su vida, habiéndose demostrado en ellos la transmisión transovárica. A la temperatura entre 27 y 30°C se acumula una gran cantidad de virus en el organismo del mosquito, que, al picar, introduce en la sangre hasta 100.000 dosis mortales para el ratón. Cuando la temperatura es inferior a 20°C, se suspende en el organismo del mosquito el desarrollo del virus.

Para la encefalitis japonesa son característicos la existencia de focos naturales y un carácter estacional (agosto-septiembre).

Con fines terapéuticos se emplea el suero antiencefalítico.

La profilaxis se garantiza mediante las medidas para la defensa de las personas contra las picaduras de los mosquitos y la inmunización.

En vista de que esta enfermedad no se conose en la URSS, en la actualidad, no se procede a la vacunación contra la encefalitis japonesa.

Virus de la encefalitis de San Luis

La naturaleza virólica de esta encefalitis fue demostrada en 1933 por R.Muckenfuss, C. Armstrong y G. Mc Cordock.

El virus tiene 20-30 milimicras de diámetro. Se conserva bien en estado de congelación y durante más de 2 meses en glicerina al 50%. El virus de la encefalitis de San Luis tiene algunos rasgos comunes con el de la encefalitis japonesa, pero no es idéntico al mismo. Afecta a los núcleos de la base del encéfalo. Por sus manifestaciones clínicas, la enfermedad se asemeja a la encefalitis japonesa y se caracteriza por su agudización estacional (julio-septiembre). Se transmite por las picaduras de los mosquitos del género Culex. Durante el otoño de 1933 se registraron 2.000 casos de esta enfermedad en los Estados norteamericanos de San Luis y Kansas, con una mortalidad del 20-30%. La profilaxis se efectúa de la misma manera que la encefalitis japonesa.

Virus de la coriomeningitis linfocitaria

Este virus fue aislado en 1934 por C. Armstrong y R. Lillie. Los virus de la coriomeningitis (meningitis aguda serosa) tienen 40-60 milimicras de diámetro. No se ha demostrado que formen inclusiones.

El agente de esta afección se inactiva a 56°C en el transcurso de 20 minutos y, a la temperatura de 37°C, al cabo de 1-2 días; se destruye también al contacto con los jabones y es sensible a las grandes concentraciones de penicilina. En glicerina y desecado al vacío, en frío, se conserva durante muchos meses.

En el hombre produce afecciones de las meninges y del encéfalo (coriomeningitis, meningoencefalitis).

El reservorio del virus lo constituyen los ratones grises, los ratones campestres y otros roedores del tipo de los ratones; como transmisores actúan las garrapatas (Allodermanyssus sanguineus, Lyponyssus bacoti, así como el Dermacentor andersoni). El virus está difundido por todas partes. El hombre se contagia de los ratones. El diagnóstico se lleva a cabo mediante el aislamiento del virus del líquido cefalorraquídeo y de la sangre, así como también mediante las reacciones de neutralización y de fijación del complemento.

Virus de las fiebres hemorrágicas

Agente de la fiebre hemorrágica del Extremo Oriente

El virus, agente de esta enfermedad, fue descubierto en 1930-1941 por A. Smorodintsev y sus colaboradores en el Extremo Oriente. El virus es patógeno para los gatos y algunas especies de roedores del tipo del ratón. Se supone que el reservorio del virus está constituido por los ratones campestres, los ratones enanos y las ratas. Se considera como probable, que como transmisores actúen las garrapatas y las pulgas, que parasitan en estos animales. La enfermedad se observa en las regiones orientales de la URSS; comienza con manifestaciones febriles y de nefrosonefritis hemorrágica. No se conoce un tratamiento específico ni una profilaxis bien estudiada.

Se han descrito otras enfermedades febriles hemorrágicas (de Tula, de Yaroslavl, de la Bukovina, del Uzbekistán, manchuriana, argentina, la enfermedad de los pastores de cerdos jóvenes de Suiza, la enfermedad del bosque de Kiazanyr en la India, la enfermedad onong-nong del Africa Central y otras) que se diferencian por su curso clínico y por sus peculiaridades epidémicas.

Agente de la fiebre hemorrágica de Crimea

Este virus fué descubierto en 1944 por M. Chumakov. Se conserva en glicerina al 40% y en frío. Son susceptibles al virus los gatos y los monos (Macacus rhesus), en los que la enfermedad se acompaña de numerosos focos hemorrágicos. Más tarde se demostró,que las alteraciones hemorrágicas se pueden provocar también en los ratones blancos y en los conejos jóvenes.

En el hombre, la enfermedad se manifiesta por fiebre, perturbaciones circulatorias, con hemorragias en los órganos y en las cavidades del organismo (en la cavidad gástrica y en el intestino), focos hemorrágicos pulmonares y exantemas hemorrágicos de la piel.

El diagnóstico de la enfermedad se hace de acuerdo con los datos clínicos y epidemiológicos, los resultados del aislamiento del virus, de la inoculación de embriones de pollo, de gaticos, y la ejecución de la reacción de neutralización y de la de fijación del complemento.

La fiebre de Crimea se caracteriza por su foco natural. Los transmisores son las garrapatas ixódicas del género Hyalomma (H. anatolium, H. plumbeum), que durante el estío se desarrollan en grandes cantidades. Las garrapatas parasitan en diferentes especies de roedores, de aves y de animales domésticos, habiéndolos encontrado en grandes cantidades en las liebres.

La profilaxis de la enfermedad se practica mediante la exterminación sistemática de las garrapatas en los lugares en que pueden establecer estrecho contacto con las personas, las liebres, los citilos y otros roedores campestres, quemando las malas hierbas, creando zanjas, cavadas alrededor de los campamentos y lugares de descanso, empleando substancias repelentes (dimetil y dibutilftalato, creolina, petróleo, petróleo crudo o trementina) y defendiendo al organismo contra los ataques de las garrapatas. No se practica la inmunización.

Agente de la fiebre hemorrágica de Omsk

Este virus fue descubierto en 1947 por M. Chumakov. Por su morfología, su filtrabilidad y su resistencia, este virus es semejante al de la fiebre hemorrágica de Crimea. Inmunológicamente, es semejante al de la encefalitis de garrapatas, al de la encefalomielitis escocesa de las ovejas y a otros virus. Posee una gran capacidad de adaptación a diferentes órganos y tejidos, adaptándose fácilmente al tejido nervioso. Bajo la influencia de la formalina no pierde sus propiedades inmunizantes. Sobre este principio se basa la preparación de vacunas formalinizadas.

A este virus son susceptibles los monos, los cobayos, los gatos, los ratones campestres, las ondatras y los ratones blancos, que se infectan fácilmente con cualquier método de inoculación. En los laboratorios se puede mantener fácilmente el virus en el organismo de los ratones blancos, inoculados intracerebralmente, así como mediante su cultivo en embriones de pollo.

El reservorio probable del virus son los roedores del tipo del ratón (ratón campestre de cráneo estrecho) y animales salvajes. El agente transmisor es la garrapata Dermacentor pictus. El virus se transmite transovarialmente. La existencia de focos naturales se ha determinado en las zonas estepario-forestales de la región de Omsk.

El hombre se infecta por la picadura de las garrapatas. La enfermedad puede también transmitirse por vía alimenticia y por el polvo.

El diagnóstico se hace basándose en los datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio (aislamiento del virus, práctica de la reacción de neutralización del virus y reacción de fijación del complemento, demostración del aumento del título de los anticuerpos, cuando se investigan sueros pareados, tomados con intervalos de varios días en un mismo enfermo).

El tratamiento se hace con suero terapéutico específico. La profilaxis general consiste en la protección de las personas contra las picaduras de las garrapatas. La profilaxis específica consiste en la vacunación con cepas muertas de virus.

Virus de la fiebre amarilla

La transmisibilidad de la fiebre amarilla por intermedio del mosquito había sido ya demostrada en 1881 por el célebre médico cubano Carlos J. Finlay. Unicamente veinte años más tarde, en 1901, el investigador americano W. Reed logró establecer que el agente causante de la enfermedad atravesaba los filtros bacterianos y debía ser, por tanto, caracterizado como un virus. Ulteriormente se confirmó que este virus atraviesa las bujías de Chamberland y de Berkefeld, así como los filtros de Seitz, lo que demuestra que posee un diminuto tamaño, variable entre 17 y 28 milimicras de diámetro. Es, por tanto, uno de los virus de menos dimensiones.

El virus de la fiebre amarilla forma inclusiones irregulares en las células hepáticas y en los núcleos de las células nerviosas, habiéndose logrado cultivarlo en los tejidos embrionarios de pollo, mantenidos en líquido de Tyrode,con adición de sueros de monos, así como en los cultivos de células HeLa, en los que puede comprobarse su efecto citopatógeno. También se le cultiva en la corioalantoides del embrión de pollo, en desarrollo.

En la actualidad se ha logrado obtener cepas de virus de la fiebre amarilla, que, gracias a su siembra en tejidos embrionarios de pollo, sin sistema nervioso central, están desprovistas, prácticamente, de sus propiedades viscerotrópica y neurotóxica, por lo que carecen de patogenicidad, mientras que conservan, no obstante, sus propiedades inmunizantes, lo que permite que se las pueda utilizar con fines de vacunación.

Este virus se conserva bien en glicerina a 0°C durante más de 3 meses, pero sucumbe a la temperatura de 65° en el transcurso de 10 minutos. Se destruye fácilmente bajo la influencia de las substancias desinfectantes.

La infección puede transmitirse experimentalmente a diversas especies de monos (Macacus rhesus, M. sinicus, Cercopithecus tantalus y otros), así como a los erizos, a los ratones (tanto recién nacidos, como adultos) y cobayos. Los ratones y los erizos pueden ser inoculados intracerebral o intraperitonealmente (en este últi.

mo caso previa la provocación de lesiones encefálicas traumáticas). Los monos pueden enfermar a consecuencia de la picadura provocada o espontánea de mosquitos Aedes infectados; la infección aparece después de un período de incubación que dura de 2 a 6 días y presenta síntomas semejantes a los que se observan en la infección humana.

En el hombre, la enfermedad se contrae por la picadura, preferentemente nocturna, aunque también, en ocasiones, diurna, de mosquitos de la especie Aedes aegypti, que transmite el virus de las personas enfermas a otras sanas . Tiene una gran importancia epidemiológica el hecho de que, aunque de por sí los Aedes no son capaces de volar a grandes distancias, pueden, en cambio, llevar el virus a países muy lejanos, merced a su traslado en aviones de líneas aéreas internacionales.

Aparte del Aedes aegypti, principal agente transmisor de la fiebre amarilla en las ciudades, tienen importancia epidemiológica otros mosquitos del mismo género (A. africanus y A. simpsoni) y del género Hamagogus, que transmiten los virus agentes de la forma de fiebre amarilla, llamada de la jungla, en los países de América Central y Meridional y en Africa tropical. Aunque, fundamentalmente, esta forma de fiebre amarilla no se diferencia por su agente etiológico de la forma clásica de la enfermedad, tiene importancia saber, que en estos casos, la transmisión también puede tener lugar de los monos enfermos al hombre. Se trata, por consiguiente, de una auténtica enfermedad con foco natural.

El foco de origen de la infección la constituye el hombre y, ocasionalmente, los monos. El período de infecciosidad de ambos se prolonga, únicamente, durante la fase de viremia, que no suele prolongarse más allá de tres días, a contar del momento de la inoculación. El propio mosquito no enferma a consecuencia de la succión de sangre contaminada ni transmite el virus a su descendencia, pero se hace infectante después de que ha transcurrido un período variable de latencia, cuya duración depende de la temperatura y de la humedad del medio circundante, oscilando entre 4 días (en los casos en que la temperatura ambiente es de, o superior a 37°C) hasta 30 (cuando la temperatura es sólo de 18°C). Según Nauck, el virus puede conservarse durante largo tiempo en el mosquito en estado latente, sin transmitirse, cuando la temperatura ambiente no excede de ocho grados centígrados.

La propagación de la fiebre amarilla está vinculada a la presencia del mosquito Aedes, originario de Africa. La enfermedad está particularmente extendida, aparte de los países tropicales africanos (Senegal, Congo), por el Brasil meridional, Bolivia, Colombia, Ecuador y las cuencas del Amazonas y del Orinoco. De Cuba, donde hacía grandes estragos a final del siglo pasado, ha desaparecido totalmente.

La fiebre amarilla se inicia en el hombre a los 3-6 días después de la picadura del mosquito infectante, con fiebre brusca y escalofríos, dolores de cabeza y de extremidades; más tarde, después de una remisión pasajera, vuelve de nuevo a elevarse la temperatura y aparecen manifestaciones hepáticas, renales y vasculares, ictericia y vómitos, a veces sanguinolentos (por lo que la enfermedad era antiguamente denominada en los países de habla española en América, "vómito negro"). También se observan otras hemorragias, intestinales y cutáneas, y albuminuria.

La infección sigue un curso variable. En los casos graves (que de unas veces a otras varían del 5 al 50%) la enfermedad tiene un curso mortal, sucumbiendo los enfermos al final de la primera semana. Otros casos de mediana y poca gravedad van seguidos de la curación. Tanto en estos enfermos, como en otros, en los que la infección tiene un carácter frustrado o sigue un curso inaparente, después de la curación se observa la aparición de una inmunidad.

Para el diagnóstico se emplea actualmente la prueba de protección de los ratones infectados mediante la inyección de dosis variables de suero del paciente. También tiene importancia diagnóstica la comprobación del aumento en dinámica del título de anticuerpos específicos en el suero de los enfermos durante el curso de la enfermedad. Se emplea con éxito la reacción de fijación del complemento.

Ha adquirido en la actualidad una gran importancia el empleo profiláctico de la vacuna viva desecada, que se prepara con la cepa 17D de un virus atenuado, obtenido después de pases repetidos, en cultivos de tejidos, de una cepa procedente del Instituto Pasteur de Dakar, que está constituida por tejidos encefálicos desecados de ratones infectados. A pesar de la elevada eficacia que tiene la profilaxis, llevada a cabo con esta vacuna, la enfermedad sigue aún sin liquidar en muchos países de Africa y América, habiéndose registrado 2927 casos desde 1950 a 1958 y 3507 casos entre 1959 y 1964.

Para llevar a cabo con eficacia la lucha contra la transmisión de la fiebre amarilla se han adoptado convenciones especiales que aseguren la liquidación de los mosquitos en los aeródromos y en los aviones de transporte y pasajeros, así como la práctica de las cuarentenas necesarias en los casos de transporte ferroviario o marítimo.

Virus de la fiebre dengue

La etiología virólica de esta enfermedad fue establecida por P. Ashburn y C. Craig, en 1907. El virus tiene de 20 a 30 milimicras de diámetro. En el suero de los enfermos, a la temperatura ambiente, se conserva hasta 2 meses y, en estado seco, durante 5 años. Se destruye bajo la acción de la formalina al 0,1% al cabo de 5 horas. Inmunológicamente, este virus es semejante al virus de la fiebre amarilla. Se pasa a través de los ratones, mediante su inoculación intracerebral. Clínicamente, la enfermedad se acompaña de fiebre, dolores musculares y articulares, erupciones eritematosas, con ulterior descamación de la piel.

El reservorio del virus es el hombre. La enfermedad se transmite a través de las picaduras de los mosquitos Aedes aegypti.

En 1922, en los EE.UU. enfermaron hasta 1 millón de personas. Entre 1927 y 1928 contrajeron esta enfermedad el 80-90% de toda la población de Grecia, falleciendo 1.800 personas. En 1042-1045 hubo un brote importante de esta afección entre la población civil y las fuerzas militares de los Estados Unidos que había en el Japón.

Virus de la fiebre papataci

El agente de esta enfermedad fue descubierto en 1909 por R. Doerr, C. Franz y S. Taussig.

El virus tiene de 20 a 40 milimicras de tamaño, se destruye a 56°C en 10 minutos y se conserva en glicerina durante 2 semanas. Los animales de laboratorio no son susceptibles al virus. Este se puede cultivar en la membrana corioalantoides de los embriones de pollo y en cultivos de tejidos.

Esta enfermedad se ha descrito con el nombre de fiebre papataci en las orillas del Mar Mediterráneo, en algunas provincias de la India, en Africa, en América Central y del Sur, en Crimea y en el Cáucaso, en la región de Odesa, (antigua Ismailia y en el Asia Central. La afección se caracteriza por fiebre, dolores en las regiones frontal y orbital, en los músculos, sensación de quemazón en los ojos y enrojecimiento de las conjuntivas. La enfermedad se prolonga durante unos 3 días, después de los cuales persiste, durante varios días más, una intensa debilidad y quebrantamiento. La fiebre papataci se termina con la curación.

El agente transmisor de la enfermedad es el Phlebotomus papataci. El virus pasa un determinado ciclo de desarrollo en el organismo del mosquito, transmitiéndose por vía transovárica. El mosquito se hace contagioso al 7° día, después de haber succionado la sangre de una persona enferma.

Las larvas del mosquito se conservan en lugares oscuros y húmedos, ricos en substancias orgánicas, y en las madrigueras de los animales. Los mosquitos atacan al hombre por la noche, mientras que durante el día se esconden en locales cerrados, en ruinas y escombros.

La inmunidad se desarrolla lentamente. El hecho de haber padecido una vez la enfermedad no significa que se haya adquirido una inmunidad firme y duradera. Después de pasar, por segunda vez, la infección, se genera una inmunidad perdurable.

La lucha contra los mosquitos se lleva a cabo con DDT, hexaclorociclohexano, clorofos y tomando diversas medidas sanitarias (limpieza de los corrales y de los territorios de viviendas, haciendo desaparecer las basuras). Como resultado de las medidas activas y planificadas que se han llevado a cabo en la URSS ha desaparecido la fiebre papataci, hasta no observarse más que en casos aislados.

MIXOVIRUS

Virus de la gripe

La naturaleza de la gripe, tipo A, fue establecida en 1933 por W. Smith,C. Andrewes y P. Laidlaw, que demostraron que los filtrados de líquidos del lavado de la nasofaringe de enfermos de gripe, que se encontraban en el período inicial de la enfermedad, eran contagiosos. En 1940, T. Francis y T. Magill, descubrieron el virus de la gripe B.

Morfología. Los virus de la gripe tienen forma de judía o son esféricos (fig.130), con un diámetro de 80 a 120 milimicras.

El virus de la gripe contiene un fermento que destruye el aparato receptor de las mucosas de las vías respiratorias.

Cultivo. El virus de la gripe se desarrolla en la membrana corioalantoides del embrión de pollo, en los cultivos de tejidos CCC (células de corazón de monos Macaca cynomolgus), en los de tejidos renales de mono, del embrión humano y otros. Cuando se le cultiva en los embriones de pollo, el virus de la gripe adopta una forma filamentosa.

Estructura antigénica y clasificación. Se conocen tres tipos del virus de la gripe: A,B y C; el tipo A se compone de dos subtipos: A1 y A2. Todos tipos se diferencian por la composición de sus antígenos, pudiéndose distinguir fácilmente en experiencias con sueros obtenidos de convalecientes o de animales. El suero obtenido de una persona, que ha padecido la gripe A, neutraliza activamente al virus del tipo A, pero no ejerce efecto sobre el virus del tipo B.

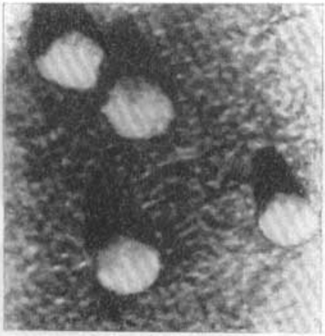


Fig. 130. Virus de la gripe

El virus de la gripe posee dos antígenos: uno soluble, asociado al nucleoproteido del virus, y una hemaglutinina, que se encuentra en la cubierta proteínica del virus y que posee propiedades enzimáticas, gracias a la presencia de mucinasa. El antígeno soluble es común a todos los tipos y subtipos, mientras que las hemaglutininas se caracterizan por poseer una especificidad para cada tipo y cada subtipo. El antígeno común se demuestra mejor con la reacción de fijación del complemento, mientras que las hemaglutininas se determinan por medio de la reacción de inhibición de la hemaglutinación.

Las cepas del virus de la gripe A2 se dividen en tres variedades, por su capacidad para actuar en la reacción de inhibición de la hemaglutinación: 1) cepas no ávidas, cuyas hemaglutininas se neutralizan únicamente con sueros inmunes del tipo A2; cepas ávidas, cuyas hemaglutininas se neutralizan no sólo con sueros inmunes del tipo A2, sino también con los sueros A y A1; 3) cepas semiávidas, cuyas hemaglutininas se neutralizan en la reacción de inhibición de la hemaglutinación con sueros inmunes A, A1, A2, y B.

Para el virus de la gripe es sumamente característica su amplia variabilidad durante el proceso de los brotes epidémicos. Las investigaciones, que se han realizado acerca de esta cuestión, han demostrado que las cepas, aisladas al comienzo del brote epidémico, se diferencian de las que se aíslan al final del mismo.

Se ha demostrado que el virus de la gripe modifica, en poco tiempo, su estructura antigénica. Con anterioridad a los años 1945-1947 no se conocía el virus de la gripe A1, que surgió como resultado de la variación de las propiedades antigénicas del virus A después de 1945. En 1957, como es sabido, la pandemia de gripe, que se extendió por todo el mundo, fue provocada por un nuevo virus de la gripe, el A2 (Asia 57).

Las modificaciones químicas que ocurren en la composición del organismo del virus atañen al antígeno de la hemaglutinina y no se extienden al llamado antígeno soluble. Como quiera que la inmunidad en la gripe no sólo es específica en cuanto a la especie, sino que también en cuanto al tipo, hay que tener en cuenta esta propiedad del virus de la gripe, al hacerse el tratamiento específico, la profilaxis y el diagnóstico de laboratorio.

Resistencia. En estado desecado y a bajas temperaturas, el virus de la gripe se conserva durante un tiempo bastante prolongado. Resiste también a la acción de la glicerina, en la que no pierde su actividad durante 3 meses. El virus de la gripe es poco resistente al calentamiento, sucumbiendo a la temperatura de 65°C al cabo de 5-10 minutos; es muy susceptible a la desecación, destruyéndose rápidamente en medio, tanto ácido como alcalino. Se inactiva bajo la influencia de todas las substancias desinfectantes, como hipoclorito cálcico, cloramina, formalina y otras. Las radiaciones ultravioladas y ultrasonoras ejercen una acción deletérea sobre el virus de la gripe.

Patogenicidad para los animales. En condiciones naturales, enferman de la gripe, producida por las diferentes especies de virus, los cerdos, los caballos y algunas aves. Durante el período de los brotes epidémicos, los virus A y B se adaptan fácilmente a muchas especies de animales domésticos, aunque éstos no desempeñan ningún papel epidemiológico para el hombre. Entre los animales de laboratorio, los más susceptibles han resultado ser los hurones africanos, en los que, dos días después de la inoculación, se observa aumento de la temperatura y catarro de las vías respiratorias superiores, con eliminación de secreciones nasales de carácter purulento y estornudos. También son susceptibles al virus de la gripe los ratones y los cerdos pequéños.

Patogénesis y enfermedad humana. Después de penetrar en el organismo del individuo susceptible, a través de las fosas nasofaríngeas, el virus de la gripe se instala en las células de los epitelios superficiales de las mucosas de las vías respiratorias superiores.

El virus de la gripe es rigurosamente neumotrópico, multiplicándose únicamente en las células del epitelio del tracto respiratorio. A medida que se multiplica el virus y que se desarrolla la enfermedad, el proceso se extiende, paulatinamente, a la tráquea, los bronquios y los bronquíolos, hasta llegar a las células del epitelio de los mismos alvéolos. Al afectarse el epitelio ciliar, éste pierde sus funciones defensoras, a consecuencia del desprendimiento de las pestañas, convirtiéndose en un medio favorable para la penetración de una flora bacteriana secundaria (estreptococos, neumococos, bacterias de la influenza y otras), a consecuencia de lo cual aparecen complicaciones (bronquitis, neumonía, pleuritis, encefalitis, meningitis gripal, procesos inflamatorios del oído medio). Además, la gripe provoca una activación de las enfermedades crónicas (tuberculosis) y reduce, considerablemente, la inmunidad respecto de un gran número de infecciones.

Inmunidad. La inmunidad está asociada a la presencia de anticuerpos virulicidas y neutralizantes del virus, así como al estado de la nasofaringe. Los más activos son los anticuerpos lábiles, que se forman con relativa rapidez, en concentraciones elevadas, en los enfermos de gripe. En la inmunidad antigriposa desempeña un cierto papel el interferón, que posee la propiedad de inhibir la multiplicación del virus. El interferón se encuentra también en el organismo sano, aunque en muy reducida cantidad. Bajo la influencia del virus de la gripe, la cantidad de interferón se incrementa bruscamente. Al provocarse la inmunidad artificial con vacuna viva, no sólo se logra producir un acúmulo de anticuerpos, sino que se blonquean también las células sensibles, mediante la interferencia con el virus natural de la gripe.

Diagnóstico de laboratorio. Entre los métodos de diagnóstico de laboratorio, la reacción más sencilla y asequible para el diagnóstico de la gripe epidémica es *la reacción de aglutinación*, que se funda en la capacidad que tienen los eritrocitos (de cobayo, de gallina, de perro y del grupo humano O), para adsorber en su superficie el virus de la gripe y, a consecuencia de ello, aglutinarse. Esta propiedad se explica por la presencia en el virus de la gripe de un fermento, la hemaglutinina, que es específico para cada tipo de virus. Tratando el virus con el suero correspondiente, se neutralizan las hemaglutininas con los anticuerpos llamados antihemaglutininas.

El mecanismo de la hemaglutinación consiste en que el virus de la gripe, que contiene una substancia del tipo de las enzimas, la hemaglutinina, posee la capacidad de entrar en reacción con los receptores de los eritrocitos. Cuando el proceso de la reacción mutua entre la hemaglutinina y los eritrocitos se termina, la hemaglutinina se libera y entra de nuevo en reacción con nuevas porciones de eritrocitos. La reacción de hemaglutinación se utiliza para el diagnóstico de la gripe. Con su ayuda se puede determinar, tanto la presencia del virus, como de los anticuerpos.

La reacción de hemaglutinación se utiliza con diferentes modificaciones (en portaobjetos, en tubos de ensayo o en placas de cristal con depresiones). Como material para las investigaciones se emplea el líquido de lavados o enjuagatorios de las fauces del enfermo, obtenidos en los tres primeros días de la enfermedad. El líquido de lavado o de enjuagatorios se aclara, mediante centrifugación o de filtración a través de algodón.

Para determinar los tipos del virus se utiliza *la reacción de inhibición de la hemaglutinación*, bajo la influencia de sueros neutralizantes tipoespecíficos. El virus neutralizado con el suero pierde la facultad de aglutinarse.

Como quiera que la reacción de hemaglutinación, practicada con el líquido de lavado o de enjuagatorios no posee una rigurosa especificidad, casi no se la emplea en la actualidad. En los laboratorios especializados, para investigar la presencia del virus de la gripe, se efectúa la inoculación de embriones de pollo de 11-12 días, con los líquidos del lavado de las fauces de los enfermos. Después de tres días de cultivo, el virus de la gripe se demuestra con ayuda de la reacción de hemaglutinación o de fijación del complemento con líquido alantoides o amniótico. Para aislar y adaptar el virus al embrión en desarrollo hay que practicar varias resiembras.

El virus de la gripe se multiplica bien en los cultivos de una sola capa de tejidos tripsinizados de riñón, de corazón de monos y otros.

Estos tejidos se siembran con líquidos de lavados o de enjugatorios de personas enfermas; el virus se encuentra, después de 2-3 días de incubación, mediante la reacción de adsorción, que consiste en lo siguiente: en tubos de ensayo, que contienen tejido de riñones de mono, en los que se cultiva el virus de la gripe, se agregan 0,2 ml de una suspensión al 0,4% de eritrocitos estériles de cobayo o de gallina, en solución salina. Los tubos de ensayo se dejan a la temperatura ambiente, en posición inclinada, durante 3,5 minutos, para después colocarlos en un tambor giratorio, con objeto de separar de la monocapa celular los eritrocitos que no se hayan adsorbido.

La capa celular se investiga con el microscopio a pequeños aumentos. La reacción se considera negativa, si los eritrocitos nadan en el campo visual, sin mostrar una adsorción perceptible en la capa monocelular o si sólo se observan adsorbidos algunos eritrocitos. En los casos en que la reacción es positiva, los eritrocitos son adsorbidos en la capa monocelular, con formación de acúmulos (racimos, rosetas, cadenas, cintas).

Además de estos métodos, comparativamente precoces, de diagnóstico, se usan reacciones serológicas retrospectivas (fijación del complemento, inhibición de la hemaglutinación y de neutralización). Para realizar estas reacciones, se toma la sangre en los primeros días de enfermedad y en el período de convalecencia. Sueros pareados se utilizan para la determinación del incremento del título de anticuerpos, que, generalmente, se incrementa no menos de cuatro veces, en los individuos que han padecido la enfermedad.

Muy asequible, pero menos específico es el método de la rinocitoscopia, con ayuda del cual se pueden demostrar, en el 60-90% de los casos, acúmulos de células de epitelios cilíndricos e, incluso, inclusiones intracelulares específicas en preparaciones obtenidas por impresión de las mucosas de los cornetes nasales inferiores de los enfermos de gripe, cuando se practican con portaobjetos estrechos, esmerilados.

En calidad de método auxiliar se puede hacer la viruscopia de los frotis, impregnados por el método de Morosov. Un defecto de este método consiste en que es imposible diferenciar el virus de la gripe de los causantes de otras infecciones.

Tratamiento. Para el tratamiento y la profilaxis se emplean sueros secos y líquidos, que se introducen en las fosas nasales de los enfermos 2-3 veces al día.

Los sueros se preparan mediante la hiperinmunización de caballos con cepas de los tipos más difundidos de virus, así como también obtenidos de la sangre de personas que han padecido la gripe.

Los sueros antigriposos secos (equinos) contienen preparados del grupo de las sulfamidas (norsulfazol y otros), que evitan la aparición de diferentes complicaciones que puede provocar la microflora bacteriana. La profilaxis de las complicaciones se logra con el empleo de antibióticos (penicilina, clortetraciclina y otros), en combinación con las sulfamidas. Grandes perspectivas ofrece el interferón para el tratamiento de los enfermos de gripe.

Profilaxis. La gripe se transmite por vía aerógena, con gotitas. La fuente de la enfermedad es el hombre enfermo de gripe, que puede contaminar a las personas sanas, a través de los estornudos, la tos y las conversaciones.

La gripe es muy contagiosa, provocando, pasados diversos intervalos de tiempo, epidemias y pandemias.

La profilaxis de la gripe se lleva a cabo mediante el aislamiento de los enfermos, la ventilación sistemática de las habitaciones y su limpieza por procedimientos húmedos (con solución de cloramina) y el fortalecimiento del organismo por medio de la gimnasia y el deporte.

Para la inmunización de las personas contra la gripe se utilizan vacunas, preparadas con cepas de determinados tipos de virus de gripe. Los virus se cultivan en embriones de pollo y los cultivos obtenidos se elaboran convenientemente, se comprueba su esterilidad, su inocuidad y su capacidad inmunogénica. La vacuna se prepara en forma líquida y seca. Se aplica mediante su instilación en las vías nasales, en forma de aerosoles o en las vías respiratorias superiores, por medio de un pulverizador.

En la actualidad se preparan vacunas antigripales secas (monovacuna, que contiene un solo tipo de virus, y polivacunas, que contienen dos o tres tipos de virus). Sin embargo, aún no se han vencido las dificultades que hay para la preparación de vacunas antigriposas, en vista de la extraordinaria rapidez con que se produce la variación de la estructura antigénica del virus de la gripe.

Virus paragripales

Al grupo de los mixovirus pertenecen los agentes etiológicos de las enfermedades paragripales, que se han diagnosticado en diferentes países y que afectan al tracto respiratorio.

Morfología. Los virus tienen un tamaño entre 150 y 250 milimicras. En el interior de los virus se encuentra una espiral doble de nucleoproteidos, con un diámetro de 18 milimicras y que es doble que la que se encuentra en el virus de la gripe. Observados con el microscopio electrónico, los virus paragripales aparecen de forma esférica.

Cultivo. Los virus paragripales no se multiplican en los embriones de pollo, pero crecen bien en los cultivos de tejidos renales del mono y del embrión humano, así como en los fibroblastos de estos embriones. Algunos tipos pueden adaptarse a los cultivos transplantables de los tejidos Her-2, CCC, HeLa y otros.

Estructura antigénica. Entre los virus paragripales se encuentran 4 tipos: el tipo I (virus Senday), que provoca en los niños crup, faringitis, bronquiolitis y neumonía; el tipo II, que es la causa de laringotraqueobronquitis o de enfermedades catarrales de las vías respiratorias superiores; los tipos III y IV, que se han aislado de niños que padecían crup y afecciones pulmonares. Estos virus aglutinan los eritrocitos de los cobayos, de las gallinas y del hombre.

Resistencia. Los virus paragripales son sensibles al éter, conservándose durante 1-2 meses en estado de congelación. Sucumben, con bastante rapidez, por calentamiento y por la influencia de las substancias desinfectantes.

Patogenicidad para los animales. Entre el ganado vacuno aparecen, tanto brotes aislados, como extensas epizootías, con casos letales. Entre los animales de laboratorio, son susceptibles los cobayos y los hámsters de Siria.

Patogénesis y enfermedad humana. Lo más frecuente es que los virus paragripales de los tipos I, II y III se aíslen en los niños que sufren afecciones de las vías respiratorias superiores (rinitis, faringitis, bronquitis), que presentan un curso con temperatura elevada. El virus paragripal del tipo II es el agente del crup. Se le ha aislado en el 26-51% de los casos, habiéndose encontrado anticuerpos en un 35-57% de los enfermos.

Los virus paragripales provocan, muy raras veces, enfermedades en las personas adultas y, cuando lo hacen, condicionan afecciones leves del tracto respiratorio. Los virus paragripales se encuentran, con bastante frecuencia, asociados al virus de la gripe y a los adenovirus.

Diagnóstico de laboratorio. El diagnóstico diferencial de las afecciones gripales y paragripales presenta grandes dificultades, haciéndose, preferentemente, sobre la base de investigaciones virológicas y serológicas. Para aislar el virus se emplean los cultivos de una sola capa de células renales de mono o de embrión humano. La presencia del virus en el cultivo se determina por medio de la hemadsorción. La identificación de las cepas aisladas se hace mediante la reacción de neutralización de inhibición de la hemadsorción en cultivos de tejidos, mediante la reacción de inhibición de la hemaglutinación y la de fijación del complemento.

Las enfermedades respiratorias agudas pueden ser producidas por virus respiratorios sincitiales (RS), que, en un comienzo, se aislaron en los EE. UU. en los monos y, después, en los niños, que padecían enfermedades de las vías respiratorias. La denominación RS les fue dada porque, al multiplicarse, el virus produce un sincitio de células (tejido reticular, cuyas células están unidas entre sí por prolongaciones protoplasmáticas). El virus tiene de 90 a 120 milimicras de tamaño, contiene ARN, es susceptible al éter y no resiste a la congelación, inactivándose a 56°C en el término de 30-60 minutos. El virus RS no se multiplica en los embriones de pollo, no es patógeno para los animales de laboratorio, no forma hemaglutininas en los cultivos de tejidos y no da lugar a la hemadsorción. Se cultiva en células supervivientes humanas Chang, Hep-2 y HeLa. En el hombre provoca catarros de las vías respiratorias superiores, bronquitis, bronquiolitis y neumonía. La enfermedad adopta el carácter de brotes epidémicos, que duran 2-3 meses y que se observan, con bastante frecuencia, entre los niños, durante los meses de invierno y primavera. En las instituciones infantiles enferman casi todos los niños. A diferencia de las enfermedades paragripales, que presentan un carácter endémico y se repiten varias veces al año, las epidemias que provocan los virus RS se repiten una vez al año. Estudiando el desarrollo del virus en voluntarios se demostró, que el período de incubación de la enfermedad es de 5-6 días. El título de los anticuerpos en la sangre no ejerce influencia sobre los resultados de la inoculación.

En estos últimos tiempos se ha demostrado, que también pueden ser agentes etiológicos de enferdades del aparato respiratorio, de tipo agudo, algunos virus que se incluyen en el grupo de los picornavirus: reovirus (tipos 1 y 3, más raramente el 2); los virus ECHO (los tipos 8, 11, 20 y 28); los rinovirus (Hyp, FEB y otros); los virus Coxackie A (tipo 21 y más raras veces los tipos 1, 2, 4 y 5) y los virus Coxackie B (tipos 5, 3, 2 y más raramente el 4 y el 1).

Virus de la parotiditis epidémica

El agente etiológico fue descubierto en 1934 por C. Johnson y E. Goodpasture.

Morfología. Los virus se presentan en el microscopio electrónico bajo una forma irregular, plano-alargada, parecida a una cúpula, de 150 a 233 milimicras de diámetro. Se impregnan bien por el método de Morosov.

Cultivo. El virus se multiplica en los embriones de pollo en desarrollo. Las cepas de virus, recién aisladas, crecen bien en epitelio de riñón de mono, en el cultivo HeLa y otros.

Las enfermedades respiratorias agudas pueden ser producidas por virus respiratorios sincitiales (RS), que, en un comienzo, se aislaron en los EE. UU. en los monos y, después, en los niños, que padecían enfermedades de las vías respiratorias. La denominación RS les fue dada porque, al multiplicarse, el virus produce un sincitio de células (tejido reticular, cuyas células están unidas entre sí por prolongaciones protoplasmáticas). El virus tiene de 90 a 120 milimicras de tamaño, contiene ARN, es susceptible al éter y no resiste a la congelación, inactivándose a 56°C en el término de 30-60 minutos. El virus RS no se multiplica en los embriones de pollo, no es patógeno para los animales de laboratorio, no forma hemaglutininas en los cultivos de tejidos y no da lugar a la hemadsorción. Se cultiva en células supervivientes humanas Chang, Hep-2 y HeLa. En el hombre provoca catarros de las vías respiratorias superiores, bronquitis, bronquiolitis y neumonía. La enfermedad adopta el carácter de brotes epidémicos, que duran 2-3 meses y que se observan, con bastante frecuencia, entre los niños, durante los meses de invierno y primavera. En las instituciones infantiles enferman casi todos los niños. A diferencia de las enfermedades paragripales, que presentan un carácter endémico y se repiten varias veces al año, las epidemias que provocan los virus RS se repiten una vez al año. Estudiando el desarrollo del virus en voluntarios se demostró, que el período de incubación de la enfermedad es de 5-6 días. El título de los anticuerpos en la sangre no ejerce influencia sobre los resultados de la inoculación.

En estos últimos tiempos se ha demostrado, que también pueden ser agentes etiológicos de enferdades del aparato respiratorio, de tipo agudo, algunos virus que se incluyen en el grupo de los picornavirus: reovirus (tipos 1 y 3, más raramente el 2); los virus ECHO (los tipos 8, 11, 20 y 28); los rinovirus (Hyp, FEB y otros); los virus Coxackie A (tipo 21 y más raras veces los tipos 1, 2, 4 y 5) y los virus Coxackie B (tipos 5, 3, 2 y más raramente el 4 y el 1).

Virus de la parotiditis epidémica

El agente etiológico fue descubierto en 1934 por C. Johnson y E. Goodpasture.

Morfología. Los virus se presentan en el microscopio electrónico bajo una forma irregular, plano-alargada, parecida a una cúpula, de 150 a 233 milimicras de diámetro. Se impregnan bien por el método de Morosov.

Cultivo. El virus se multiplica en los embriones de pollo en desarrollo. Las cepas de virus, recién aisladas, crecen bien en epitelio de riñón de mono, en el cultivo HeLa y otros.

Estructura antigénica. El virus de la parotiditis epidémica no tiene tipos serológicos y contiene dos antígenos: uno virólico y otro soluble. El antígeno virólico es de mayor tamaño, infeccioso, se adsorbe en los eritrocitos y provoca su aglutinación. Se le puede encontrar en los líquidos del embrión de pollo. El antígeno soluble es de un tamaño considerablemente menor, no posee propiedades infecciosas, no se adsorbe en los eritrocitos, no provoca la aglutinación y se encuentra, preferentemente, en las membranas del embrión de pollo.

El virus de la parotiditis epidémica posee propiedades hemaglutinantes y hemolizantes, con respecto a los eritrocitos humanos, de carnero, de gallina y otros. Las hemaglutininas y las hemolisinas del virus de la parotiditis epidémica se neutralizan por los anticuerpos específicos, así como por inhibidores no específicos, que existen en el suero sanguíneo y en diversos substratos biológicos.

Resistencia. El virus se conserva a bajas temperaturas (—25° y —70°C) hasta 10 meses. El virus es poco resistente a la influencia de factores físicos y químicos, sucumbe a la temperatura de 55-60°C en el transcurso de 20 minutos y se inactiva rápidamente bajo la influencia de las radiaciones ultravioladas, así como por la de una solución de formalina al 0,1%, la de una solución de lisol al 1% o la de alcohol al 50% o del éter.

Patogenicidad para los animales. En condiciones naturales, el virus de la parotiditis epidémica no provoca enfermedades en los animales. Mediante la inoculación experimental se pueden infectar algunas razas de monos, en los que provoca un cuadro clínico semejante al de la patotiditis humana. El virus puede adaptarse algunas especies de animales (hámsters, ratones blancos y ratas blancas) mediante la inyección intracerebral a las crías de un día de vida, en las que se desarrollan encefalitis graves, que terminan con la muerte de los animales.

Patogénesis y enfermedad humana. El virus de la parotiditis provoca fiebre, inflamación de las glándulas parótidas, sublinguales y submaxilares. Enferman, preferentemente, los niños. La parotiditis (paperas) es una enfermedad muy contagiosa. En casos graves provoca virusemia. En la parotiditis epidémica, el virus, además de afectar las glándulas salivares, penetra en otros órganos, provocando orquitis y meningitis. En calidad de complicaciones, se pueden desarrollar polineuritis, paresias de los nervios acústico y facial y perturbaciones de los órganos de la audición y de la visión.

Inmunidad. Después de haber sufrido la enfermedad queda una inmunidad firme, que se conserva, prácticamente, toda la vida. En el suero sanguíneo aparecen anticuerpos fijadores del complemento y otros que provocan la inhibición de la reacción de hemaglutinación.

Diagnóstico de laboratorio. Este se lleva a cabo con ayuda de métodos serológicos de investigación: la reacción de fijación del complemento y la reacción de inhibición de la hemaglutinación. Los anticuerpos se encuentran después de transcurrida una semana desde el comienzo de la enfermedad y su título asciende intensivamente.

Los mejores resultados se obtienen con el empleo de sueros pareados.

Tratamiento. A los enfermos que padecen parotiditis epidémica se les precribe remedios sintomáticos: corticosteroides y gammaglobulina, que mejoran el curso de la enfermedad, aunque no impiden el desarrollo de la meningitis ni de la orquitis.

Profilaxis. Las medidas generales consisten en el aislamiento de los enfermos, hasta su curación. Los niños, hasta la edad de 10 años, que hayan tenido contacto con enfermos, se aíslan de los demás durante 21 días (que es el período máximo de incubación). A los enfermos se les da de alta después de que han desaparecido por completo los síntomas clínicos. No se lleva a cabo desinfección de ninguna clase. La profilaxis específica se lleva a cabo mediante la inyección de gammaglobulina, así como de vacuna viva, obtenida por A. Smorodintsev y N. Kliachko. La vacuna viva se prepara con cepas de virus de parotiditis epidémica, que ha perdido sus propiedades patógenas, como consecuencia de su pase a través de embriones de pollo. Se inyecta una sola vez, intracutáneamente.

Virus del sarampión

T. Anderson y J. Goldberger demostraron en 1911 la naturaleza virólica del sarampión. El virus fue obtenido en 1938 por H. Plotz.

Morfología. El virus del sarampión tiene de 90 a 100 milimicras de diámetro.

Cultivo. El virus se cultiva en diversos tejidos, en cultivos de una sola capa de células del epitelio renal humano, de los monos y de los perros. El el cultivo de células del amnios humano se han obtenido efectos citopatógenos.

Estructura antigénica y clasificación. No se han encontrado variedades ni tipos entre las cepas de virus del sarampión. Se han obtenido cepas de vacunas, que, por sus propiedades inmunológicas, son idénticas a las naturales. Sobre este principio se ha erigido la profilaxis específica. Las personas que han padecido de sarampión conservan, durante largo tiempo, la capacidad de generar anticuerpos, inactivadores del virus.

Resistencia. El agente etiológico del sarampión es muy sensible a las temperaturas elevadas, sucumbiendo rápidamente a los 58°C. Fuera del organismo, el virus del sarampión no se conserva más de 30 minutos. Es muy sensible a la acción de la luz solar. Por estas razones, en los casos de sarampión no se lleva a cabo desinfección alguna.

Patogenicidad para los animales. En condiciones naturales, el virus del sarampión sólo parasita en las células de las vías respiratorias superiores del hombre. Los monos son poco susceptibles a este virus.

Patogénesis y enfermedad humana. La única fuente de la enfermedad la constituye el hombre, que se hace contagioso desde el primer día del período prodrómico y hasta 4-5 días después de la aparición del exantema. El período contagioso tiene una duración general de 8-10 días. El sarampión se transmite por gotitas, por vía aerógena. La enfermedad es más frecuente durante el invierno. El hacinamiento de la población favorece el incremento de la morbilidad.

El padecimiento del sarampión se acompaña de disminución de la inmunidad contra la gripe, la tuberculosis, la difteria, la tos ferina, la escarlatina y otras enfermedades. Durante el sarampión se desarrolla un estado de anergia y disminuye la inmunidad general y local. A consecuencia de la modificación de la reactividad general inmunológica, en el sarampión se observa con bastante frecuencia diversas complicaciones, provocadas, tanto por el virus de la gripe, como por la flora bacteriana secundaria. El virus penetra a través de las vías respiratorias, cuyos tejidos lesiona, llegando después hasta la sangre. La enfermedad se acompaña de virusemia, fiebre y exantema. Enferma, preferentemente, los niños. No obstante, también pueden enfermar los adultos, que no hayan padecido anteriormente la enfermedad. Así, por ejemplo, durante 49 años no se había observado el sarampión en Kolymá. En 1901 fue llevada esta enfermedad, que atacó a toda la población, muriendo el 7% de los habitantes. En 1875 hubo una epidemia de sarampión en las islas Fidji, de la que enfermaron 150.000 personas y murieron 40.000. El sarampión fue llevado repetidamente a las islas Feroe (1781, 1846, 1862, 1875). En 1951 se registró una epidemia de sarampión en Groenlandia meridional y en 1952 en el Canadá del Norte. Todos estos hechos demuestran la gran contagiosidad del sarampión, a todas las edades. En los niños, a los que se ha inyectado suero antisarampionoso o gammaglobulina, con fines profilácticos, el sarampión sigue un curso de forma leve (mitigada).

Inmunidad. El padecimiento del sarampión se acompaña de una inmunidad firme y prolongada, de carácter humoral. Casi no se observan casos en que se repita la enfermedad. En la sangre de los individuos que padecieron la enfermedad se conservan anticuerpos durante toda la vida.

Diagnóstico de laboratorio. Se emplean métodos de investigación rinocitológicos de microscopia fluorescente con frotis por impresión de la mucosa nasal, la investigación de sueros sucesivos para comprobar el incremento del título de los anticuerpos, la reacción de neutralización del efecto citopatógeno en los cultivos de tejidos, la reacción de fijación del complemento y de neutralización de las hemaglutininas, así como el aislamiento del virus de la sangre, la orina o los líquidos de enjuagues faríngeos.

Tratamiento. No existe tratamiento específico. En el caso en que se presenten complicaciones, se prescriben antibióticos (penicilina, clortetraciclina, estreptomicina).

Profilaxis. Generalmente, no se hospitaliza a los niños enfermos, pero se les aísla, en condiciones domésticas. Unicamente los niños que viven en internados, así como los que presentan formas graves de la enfermedad, se les interna en el hospital.

Los niños que se encuentran en el foco del sarampión y que no hayan recibido gammaglobulina, deben ser aislados durante un período de 17 días y los que la hayan recibido, durante 21 días. Si no se ha aislado al enfermo, los niños sanos que hayan tenido contacto con él deben aislarse durante un período más prolongado (de cinco días más,).

La habitación en que se encontraba el enfermo de sarampión se ventila y mantiene en estado higiénico-sanitario adecuado.

Para la seroprofilaxis del sarampión, se emplea en la actualidad la gammaglobulina, a la dosis de 1,5 a 3,0 ml, obtenida de sangre de donadores o de suero placentario. La gammaglobulina no produce efecto, si se la inyecta después del 7° día del período de incubación.

La duración de la inmunidad pasiva es de 30 días. Si el niño vuelve a ponerse en contacto con enfermos de sarampión, hay que inyectarle, de nuevo, gammaglobulina.

La gammaglobulina, por lo general, no evita la enfermedad, sino que, únicamente retarda el plazo de comienzo de la afección, disminuyendo su gravedad y evitando los casos de muerte.

En institutos especiales de la URSS y de los EE.UU. se llevan a cabo intensos trabajos para el estudio de las vacunas contra el sarampión. La vacuna antisarampionosa viva de Smorodintsev está dando buenos resultados en los ensayos que se realizan en gran escala. Se la inyecta una sola vez, subcutáneamente. Con el fin de disminuir su reactogenidad, se inyecta, simultáneamente, gammaglobulina.

VIRUS QUE CONTIENEN ACIDO DESOXIRRIBONUCLEICO

Adenovirus

Un grupo de virus, que se encuentra en estado latente en la mayoría de las personas, fue descubierto en 1953 por W. Rowes y sus colaborados. Estos virus se caracterizan por su acción citopatogénica con respecto a las células de las adenoides y de las amígdalas, por lo que fueron denominados adenovirus (virus adeno-faringo-conjuntivales).

Morfología. En las investigaciones hechas con el microscopio electrónico, estos virus tienen 70-90 milimicras de tamaño. El vibrión consta de una cubierta proteínica exterior y de 252 capsómeros, que tienen un tamaño de 7 milimicras. Por su forma, los adenovirus tiene una estructura hexaédrica. Estos contienen ADN.

Cultivo. Los adenovirus se reproducen en las células de tejidos humanos, de mono y de otros animales. Las más susceptibles son las células epiteliales trasplantables HeLa, KB, Hep-2 y otras, en las que aparecen con gran claridad los efectos citopatógenos.

Los medios de cultivo no deben contener suero humano o de animales, ya que en ellos se encuentran, con relativa frecuencia, anticuerpos contra los adenovirus. Los cultivos de tejidos inoculados se incuban a 37°C, durante 14 días. Los adenovirus no son patógenos para los animales de laboratorio y no se desarrollan en las membranas de los embriones de pollo. El proceso de la degeneración de las células se efectúa en dos fases: durante la primera fase se produce una modificación de las células, bajo la influencia de factores similares a toxinas (fase inicial de degeneración) y, en la segunda fase se produce la multiplicación de los virus en el interior del núcleo y del citoplasma (fase final de degeneración). En el interior del núcleo se forman inclusiones intracelulares, que constan de viriones, formados por aglomerados, que tienen una estructura semejante a cristales. Al multiplicarse los adenovirus, en los cultivos de tejidos se acumula un exceso de ácido láctico.

Estructura antigénica. Los adenovirus contienen 2 antígenos: uno de grupo y otro tipo específico. El antígeno de grupo se pone de manifiesto mediante la reacción de fijación del complemento, mientras que el tipo específico se determina mediante la reacción de neutralización. Se conocen 30 tipos, de los que 18 se han aislado de personas y 5 de monos.

Resistencia. Los adenovirus resisten fácilmente la congelación y el deshielo triple (sucesivamente alternados), son resistentes al método liofílico de desecación y no son sensibles al éter. Bajo la acción de la temperatura de 56 °C sucumben en el transcurso de 30 minutos.

Patogenicidad para los animales. En las condiciones ordinarias, la inoculación de los animales con adenovirus demostró que estos son resistentes y que aquélla daba, casi siempre, resultados negativos. Cuando se inoculan cerditos, nacidos y mantenidos en condiciones estériles, con adenovirus de los serotipos 1,2,5 y 6, adaptados al cultivo de los tejidos de riñones de cerdo, al 4° día después de la inoculación se desarrolla una bronconeumonía. Los adenovirus de los serotipos 12 y 18 provocan, cuando se inoculan a hámsters recién nacidos, el desarrollo de tumores malignos.

Patogénesis y enfermedad humana. Los adenovirus provocan catarros agudos de las vías respiratorias, neumonía virólica, rinitis contagiosa, fiebre conjuntival, queratoconjuntivitis epidémica, conjuntivitis membranosa y folicular aguda, así como gastroenterocolitis. Los que producen, con más frecuencia, enfermedades de los órganos respiratorios son los tipos 3,4 y 7. El tipo 8 es el principal agente etiológico de la queratoconjuntivitis epidémica. Presenta un interés especial la conjuntivitis membranosa, que es producida por los serotipos 2 y 3 y que se caracteriza por una fiebre prolongada, por manifestaciones catarrales acentuadas de parte de las vías respiratorias y la formación de membranas en las conjuntivas oculares, que, con frecuencia, se interpretan, erróneamente, como producidas por una difteria ocular. En estos últimos años se ha comprobado, que no hay una dependencia rigurosa entre el tipo del virus y el cuadro clínico de la afección. El mismo adenovirus puede dar lugar a las formas más diferentes de enfermedad. Se ha demostrado también, que diversos serotipos tienen la propiedad de provocar el desarrollo de una misma enfermedad.

Inmunidad. La inmunidad depende de la presencia de anticuerpos, que se producen bajo la influencia de infecciones agudas y latentes. En la mayoría de los recién nacidos hay una inmunidad pasiva, que desaparece hacia el 6° mes de vida. La mayor receptividad se encuentra entre la edad de 6 meses y de 5 años. Pasada esta edad, después de los 5 años, los niños tienen anticuerpos y raramente enferman de infecciones producidas por adenovirus. La relativa rareza

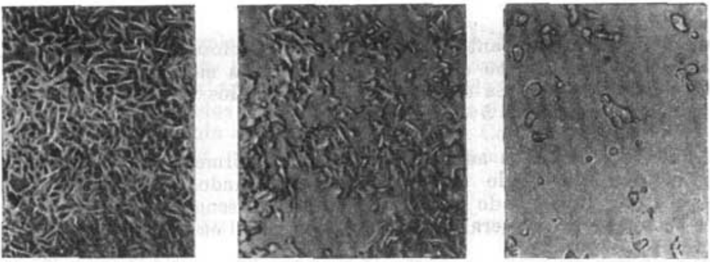


Fig. 131. Acción citopatogénica de los adenovirus:
1 — células no infectadas; 2 — fase inicial de degeneración; 3 — fase final de degeneración

con que se observan casos de enfermedades entre los adultos, producidas por adenovirus, se explica por la inmunidad postinfecciosa, que se adquiere como resultado del padecimiento de una forma aguda o asintomática de enfermedad. La inmunidad tiene un carácter tipo específico.

Diagnóstico de laboratorio. Es muy difícil hacer el diagnóstico de las enfermedades producidas, por adenovirus, basándose sólo en las manifestaciones clínicas. Las enfermedades producidas por adenovirus tienen muchos rasgos comunes con toda una serie de infecciones de naturaleza bacteriana o virólica. La diferenciación de los adenovirus, aislados de enfermos o portadores, respecto a los virus de la gripe, del herpes o de la poliomielitis, se lleva a cabo en el laboratorio. Los adenovirus provocan la degeneración de las células de los cultivos de tejidos HeLa y degeneración lenta de los fibroblastos del tejido embrionario humano (fig.131), con formación de inclusiones intranucleares. El virus aislado se identifica por medio de métodos serológicos. Para demostrar la presencia del antígeno de grupo se practica la reacción de fijación del complemento; para determinar el serotipo, la reacción de neutralización. Para excluir formas latentes de infección, se in*vestigan sueros pareados, con el objeto de determinar el incremen*to del título de los anticuerpos. Si el título de los enticuerpos era al comienzo de la enfermedad 4 veces inferior al título que se encuentra en el período de convalecencia, este hecho confirma la presencia de la enfermedad producida por adenovirus.

Tratamiento. Ni los preparados del grupo de las sulfamidas ni los antibióticos dan el menor resultado, empleándose para prevenir o tratar las infecciones secundarias, que pueden provocar bacterias patógenas o condicionalmente patógenas. Cuando hay manifestaciones de toxicosis, se prescriben infusiones de glucosa, de plasma o se recomienda también el empleo de la hormonoterapia, de la oxigenoterapia, de las hemotransfusiones y la administración de ácido ascórbico.

Profilaxis. Tienen poca eficacia las medidas antiepidémicas. En la actualidad se han hecho observaciones acerca de la influencia favorable que puede ejercerse con la inmunización. En los EE.UU. se emplea la vacuna formalinizada, que contiene aceite mineral que actúa como adyuvante. La vacuna se administra subcutánea o intramuscularmente. R. Huebner ha obtenido una vacuna viva, que se administra por vía bucal, en cápsulas de gelatina. Las vacunas de adenovirus se preparan de varios tipos, que corresponden a los que con más frecuencia provocan la enfermedad (tipos 3,4 y 7). No obstante, la profilaxis específica de las infecciones, que provocan los adenovirus, se encuentra aún en el estadio de investigación y es posible que pueda lograrse empleando preparados combinados, que contengan antígenos, tanto de infecciones bacterianas, como virólicas de la infancia.

NITAVIRUS

Nombre genérico con que se comprende diversos virus, sensibles al éter ,constituidos, probablemente, por ácido desoxirribunucleico (ADN), de ún tamaño entre 100 y 200 milimicras, morfológicamente semejantes y, en general, asociados con corpúsculos eosinófilos aislados, que se encuentran en el área central del núcleo de las células afectadas y netamente separadas de la cromatina situada marginalmente (inclusiones tipo A).

Virus de la varicela

El agente de la varicela fue descubierto en 1911 por H. Aragão y en 1917 por E. Paschen.

Morfología. El virus, que tiene una forma esférica, irregular, posee un tamaño de 150 a 200 milimicras, forma inclusiones intranucleares en las células epiteliales y se impregna por el método argéntico de Morosov.

Cultivo. El virus de la varicela se desarrolla bien en las células de la piel humana y en la membrana corioalantoides del embrión de pollo. Al hacerse la investigación de las células epiteliales de la piel humana, se encuentran inclusiones intranucleares. El virus se puede también multiplicar en cultivos de tejidos renales y del amnios humanos.

Estructura antigénica y clasificación. El virus de la varicela es muy semejante al virus del herpes zoster, dando reacción positiva de fijación del complemento con el suero de los enfermos que padecen esta enfermedad. No ofrece caracteres comunes con el virus de la viruela natural, diferenciándose del mismo inmunológicamente.

Resistencia. Este virus se conserva vivo cuando se le mantiene un mes en glicerina; en el medio exterior es poco resistente, sucumbiendo rápidamente. Por estos motivos, en casos de enfermedad, no se practica la desinfección.

Patogenicidad para los animales. En condiciones naturales, sólo el hombre es susceptible a este virus. Los animales no enferman de varicela. Los animales de laboratorio tampoco son susceptibles a este virus.

Patogénesis y enfermedad humana. La fuente de infección es el hombre enfermo. El agente etiológico se transmite por gotitas, por vía aérea. El individuo enfermo se hace contagioso desde los últimos días del período de incubación, hasta la caída de las costras. Debido a la susceptibilidad que tiene el virus a la acción de los factores del medio externo, la infección sólo tiene lugar en habitaciones cerradas (viviendas, instituciones infantiles y hospitalarias).

En la varicela se afectan los tegumentos cutáneos, los órganos parenquimatosos y el encéfalo. Las células epiteliales se distrofian, terminando por sucumbir. En las células invadidas se pueden ver inclusiones eosinófilas intranucleares. La necrosis de las células epiteliales y el acúmulo de líquido intersticial tisular condicionan la formación de vesículas. En la varicela, la erupción epitelial es polimorfa. En las mucosas aparecen erosiones y pequeñas ulceraciones.

Después del período de incubación, que dura de 2 a 3 semanas, aparece en los enfermos fiebre con escalofríos, debilidad general, pérdida del apetito y, a veces, vómitos y diarrea. Con 1 a 2 días de antelación, respecto a la aparición de la verdadera erupción, aparece, con bastante frecuencia, una erupción escarlatinoide o sarampionoide, que desaparece después de algunas horas o de 1-2 días. De la varicela es característica la aparición, en la cavidad bucal y en el velo del paladar, de pequeñas vesículas y, más tarde, de diminutas ulceraciones. La auténtica erupción se acompaña de elevación febril y prurito, que aparecen por etapas. El desarrollo de los elementos eruptivos no es regular. Hacia el 5° día de enfermedad cesa la erupción. En los adultos, la enfermedad sigue un curso más grave. Los casos no complicados de varicela terminan, generalmente, por la curación. En algunos casos se produce la muerte a consecuencia de alguna infección secundaria.

Inmunidad. Después de haber pasado la enfermedad se desarrolla, con bastante rapidez, una inmunidad, que se conserva toda la vida. Son extraordinariamente raros los casos en que se repite la infección. En la sangre de los convalecientes se pueden encontrar anticuerpos fijadores de complemento y aglutininas contra el virus de la varicela.

Diagnóstico de laboratorio. El diagnóstico de la varicela se lleva a cabo, generalmente, fundándose en el cuadro clínico y en los datos epidemiológicos. Entre los métodos de laboratorio se utilizan la viruscopia de frotis, hechos con líquido de las vesículas, y la investigación de inclusiones intranucleares, mediante la investigación de preparados histológicos. La identificación del virus aislado se practica mediante la reacción de fijación del complemento y la reacción de neutralización en los cultivos de tejidos. Al hacer la diferenciación respecto a la viruela natural se tiene en cuenta el tamaño del virus y su forma, así como la patogenicidad para los conejos. El virus de la varicela no provoca lesiones de la córnea del ojo del conejo.

Tratamiento y profiláctica. No existe tratamiento específico de la varicela. Para impedir la aparición de infecciones secundarias, se prescriben antibióticos. Las zonas afectadas por la erupción se impregnan con una solución alcohólica de verde brillante al 1% o de permanganato potásico al 10%. No se hospitalizan los enfermos, a los que se deja en casa, hasta la caída de las costras. A los niños, que hayan tenido contacto con enfermos en las instituciones médicas, se les inyecta gammaglobulina o suero de adultos. Y los niños que hayan tenido contacto con enfermos, pero que no hayan contraído la varicela, no se permite que asistan a las instituciones infantiles (jardines de la infancia, escuelas) durante 3 semanas, a partir del momento del contacto.

Virus del herpes zoster

El virus del herpes zoster fue aislado en 1944 por E. Goodpasture y K. Andersen.

En el microscopio electrónico, el virus tiene una forma semejante a la del virus de la varicela, del que se diferencia difícilmente por sus caracteres morfológicos o por sus dimensiones.

El virus se multiplica en cultivos de tejidos practicados en la corioalantoides del embrión de pollo. En las células afectadas de la piel se encuentran inclusiones intranucleares. En los cultivos de tejidos embrionarios humanos se observan alteraciones citopatológicas e inclusiones intranucleares, que son idénticas a las que se observan con el virus de la varicela.

Por su estructura antigénica, los virus del herpes zoster y de la varicela son extraordinariamente similares, produciendo una aglutinación cruzada y, también, una inmunidad cruzada. Se conocen casos en los que enfermaron de varicela niños de familias, en las que había casos de herpes zoster entre los adultos. No obstante, no siempre aparece la inmunidad cruzada. A veces, personas que habían padecido varicela enferman de herpes zoster. Algunos autores consideran que el herpes zoster es como una varicela de enfermedades más avanzadas.

En la patogénesis del herpes zoster tiene una gran importancia la afección del estrato espinoso o de Malpighi y la infiltración inflamatoria de la dermis, con la formación, en el interior de los núcleos y en el citoplasma de las células afectadas, de inclusiones, de una infiltración inflamatoria del tejido nervioso constituida por linfocitos y células plasmáticas y focos hemorrágicos en los ganglios nerviosos, con la degeneración consecutiva de las células ganglionares de las fibras nerviosas. Las alteraciones degenerativas de los nervios periféricos tiene un carácter secundario y depende de la lesión de los ganglios y de las raíces posteriores.

La enfermedad se caracteriza por una erupción vesicular en zonas determinadas de la superficie cutánea, con mayor frecuencia a lo largo de los nervios intercostales, que se acompaña de ardor, de picores y de dolores neurálgicos, acompañados, a veces, de aumento de la temperatura. Las vesículas están llenas de un líquido transparente. La erupción es polimorfa. En muchos casos, la erupción se funde y recuerda una cinta continua (de donde su antigua denominación de "cintura sacra" o en alemán "Gürtelrose").

El cuadro clínico es muy variado, tanto por el carácter de la erupción, como por la generalización del proceso. Son muy graves las complicaciones, que se acompañan de lesiones oculares (iritis, queratitis ulcerosa, desprendimiento de la retina, exudado hemorrágico de la cámara anterior del ojo). Además, se producen, a veces, lesiones de los ganglios espinales, de las astas posteriores y de los ganglios simpáticos paravertebrales. En el líquido cefalorraquídeo se observa linfocitosis, aumento de concentración de la albúmina e incremento de la presión. La aparición del herpes zoster está favorecida por algunas enfermedades, como la pleuritis, la neumonía, la meningitis cerebrospinal, la tuberculosis y, también, por algunas intoxicaciones, los traumatismos, el enfriamiento y otros factores.

El herpes zoster se observa en todas las edades, aunque es muy raro que enfermen niños minores de 10 años.

Después de haberse sufrido la enfermedad se desarrolla una inmunidad firme y prolongada, siendo raras las recidivas y los casos de repetición de la misma. En la sangre de los convalecientes se pueden encontrar anticuerpos fijadores del complemento y aglutininas.

El herpes zoster se diagnostica por las manifestaciones clínicas. Entre los métodos de laboratorio se aplica la viruscopia del contenido de las vesículas.

El tratamiento es sintomático. Las zonas afectadas de la piel se pincelan con solución alcohólica de verde brillante. Para combatir los dolores se prescriben piramidón, fenacetina, antipirina, pantopón, morfina y el bloqueo o la iontoforesis con novocaína. Con objeto de evitar las infecciones secundarias, se recomiendan antibióticos de la serie de la tetraciclina y penicilina.

La profilaxis se hace mediante el aislamiento de los enfermos de varicela y de herpes zoster y el cumplimiento de los regímenes de cuarentena.

Virus del herpes humano

Este virus fue descubierto en 1919 por A. Löwenstein y W. Grüter (1920). Tiene dimensiones de 130 a 233 milimicras, una forma semejante a un coco, que se manifiesta bien por viruscopia con el método de Morosov. Forma inclusiones granulosas en los núcleos de las células epiteliales.

El virus del herpes se cultiva en la membrana corioalantoides del embrión de pollo, en la que provoca la formación de focos inflamatorio-necróticos. También se desarrolla bien en los cultivos de células embrionarias humanas, pulmonares o renales, en los cultivos de células HeLa, Detroit-6 y otras.

El virus del herpes contiene 2 antígenos: el antígeno V que se encuentra en el amnios y en el líquido de la alantoides, firmemente unido a las partículas del virus, y el antígeno S (soluble), que se encuentra en la corioalantoides y en las células en que se multiplica el virus.

La resistencia de este virus no es muy elevada. El virus sucumbe a 52°C, y por la desecacion, a 90°C, en el transcurso de 30 minutos. Es sensible a la acción de una solución de formalina al 0,5%, a la de ácido fénico al 1%, a la del permanganato potásico, el éter, el cloroformo, el alcohol y otras substancias desinfectantes. Se conserva durante mucho tiempo en una solución de glicerina al 50%.

En condiciones naturales, el virus no provoca enfermedades en los animales. Si se hace la inoculación en la córnea del ojo de conejos, cobayos, monos, gatos, ratones o ratas, se produce una queratitis. Si se inyecta virus en el tejido encefálico, se produce una encefalitis. En los animales de laboratorio se pueden generar también afecciones cutáneas. En los núcleos de las células nerviosas y epiteliales se forman inclusiones intranucleares acidófilas.

En el hombre, el herpes se acompaña de degeneración epitelial, con alteraciones focales del cuerpo mucoso de Malpighi (estrato espinoso) de la piel. Las células aumentan de tamaño y pierden sus conexiones mutuas. Como resultado de su división amitósica se forman células gigantes multinucleares. El exudado seroso, que llega hasta la epidermis, separa, entre sí, las células alteradas, dando lugar a la formación de la cavidad vesicular, llena de exudado y de células apiteliales. En los núcleos de las células degeneradas se encuentran inclusiones acidófilas.

Se diferencian un herpes primario y un recidivante. El herpes primario se origina como resultado de una contaminación por contagio o por vía aerógena por gotas, presentando, lo más frecuentemente, la forma de fiebre herpética y más raramente, la de un herpes simple. La fiebre herpética se acompaña de incremento de la temperatura hasta 39-40°C, una cefalalgia intensa, fenómenos meningíticos, vómitos, hiperemia de las conjuntivas e inflamación de los ganglios linfáticos. Al día siguiente, aparece, frecuentemente, una erupción en los labios, con formación de vesículas, la temperatura desciende y ya, en adelante, la enfermedad sigue el curso de un herpes simple.

El herpes simple, con la mayor frecuencia, se desarrolla en forma aguda, comenzando por un prurito repentino, una sensación de ardor y, más tarde, hiperemia, edema y formación de vesículas pequeñas, que se disponen en los límites entre la piel y la mucosa: en los labios, la nariz, bajo la lengua, en la cara interior de los labios, en el cuello y en los órganos sexuales. Las zonas afectadas de la piel se secan, no dejando tras de sí ninguna clase de huellas.

El herpes recidivante acompaña, frecuentemente, a algunas enfermedades (paludismo, gripe, catarros agudos, neumonía crupal, meningitis, traumatismos, intoxicaciones, enfriamientos y perturbaciones psíquicas). A veces, el herpes presenta recidivas durante la menstruación, a consecuencia de infracciones de la dieta y en otros casos en que se violan las condiciones normales de vida del organismo.

No se produce una inmunidad postinfecciosa, a consecuencia de lo cual aparecen con frecuencia recidivas y persiste el virus, durante mucho tiempo, en los portadores.

El diagnóstico de la enfermedad se hace basándose en los síntomas clínicos. No se puede utilizar el hallazgo del virus para el diagnóstico de la infección, ya que existen numerosos portadores del virus entre las personas adultas (70-90% de las personas).

El virus se aísla inoculando las membranas de la corioalantoides del embrión de pollo, en las que se forman focos inflamatorios necróticos. Si se inyecta el contenido de las vesículas en la córnea del ojo de un conejo, de un cobayo, de ratones o de ratas, se forma, fácilmente, una queratitis y, si se hace la inoculación intracerebralmente, se obtiene una encefalitis.

El tratamiento es sintomático. En los casos graves se prescribe vitamina B y, para evitar las infecciones secundarias, antibióticos. Se emplean polvos, pomada de óxido de zinc o solución alcohólica de verde brillante. Para el tratamiento de las formas recidivantes de herpes, se recomienda la autohemoterapia y , si las recidivas se producen en el mismo lugar, la roentgenoterapia.

No existe una profilaxis eficaz. En los casos de brotes, aparecidos en las instituciones infantiles, se lleva a cabo el aislamiento de los enfermos, declarándose la cuarentena en la institución infantil o la casa de maternidad.

Virus de la rabia

En 1892 V. Babes y en 1903 A. Negri describieron inclusiones específicas en las células del sistema nervioso, que recibieron el nombre de cuerpos de Babes-Negri. El agente de la rabia es un virus neurotrópico, que afecta, específicamente, al sistema nervioso y se elimina con la saliva.

Morfología. El virus de la rabia tiene un tamaño de 100 a 150 milimicras y forma esférica. El tamaño de los cuerpos de Babes-Negri es de 1 a 10 micras. Estos cuerpos tienen forma esférica, oval o poliédrica, disponiéndose en el citoplasma de las células nerviosas y en sus extremidades. Se colorean bien por el método de Mann o de Romanovski-Giemsa, en color rojo, mientras que el protoplasma de las células nerviosas aparece azulado (ver fig. 127,8). Los cuerpos de Babes-Negri se encuentran en el 98% de los casos de rabia común o callejera, sobre todo en las células del asta de Ammón y en las células de Purkinje del cerebelo.

Cultivo. El virus de la rabia se multiplica en el tejido encefálico del embrión de ratón, adicionado de solución de Tyrode y suero, así como en los de pollo, de conejos, de cobayos o de ratas blancas. En estos últimos tiempos se ha logrado adaptar el virus callejero de la rabia a los embriones de pollo, inoculándoselos en el saco vitelino o, directamente, en el cerebro del embrión. El virus de la rabia se adapta, con bastante rapidez, a los tumores malignos de diversas especies de animales, lo que demuestra que el neurotropismo del virus de la rabia no es absoluto.

Estructura antigénica. Las investigaciones, llevadas a cabo durante muchos años, acerca de la estructura antigénica del virus de la rabia, han demostrado que dentro de la especie no hay variedades ni tipos separados. No se han encontrado diferencias esenciales entre el virus callejero y el virus fijo. La estructura antigénica de ambos resultó idéntica, gracias a lo cual se pudo elaborar la profilaxis específica, contemporánea, de la rabia.

Una variedad del virus de la rabia es el virus fijo. A diferencia del virus callejero de la rabia, el virus fijo no forma, por lo general, los cuerpos de Babes-Negri y posee una patogenicidad muy elevada para los conejos, cuando se les inocula intracerebralmente.

El virus fijo es débilmente patógeno o completamente apatógeno para el hombre, cuando se le inyecta subcutáneamente. Estas propiedades están consolidadas de una manera estable. Durante 80 años, en todas las estaciones pasteurianas se emplea el virus fijo para la vacunación de las personas mordidas por animales rabiosos.

Clasificación. Todas las cepas aisladas y estudiadas de virus callejero de la rabia se dividen en 3 grupos: 1) las cepas del virus clásico de la rabia, que comprenden la mayoría de los virus, aislados del hombre o de los animales; 2) las cepas "fortalecidas" de la rabia callejera, que se caracterizan por su elevada patogenicidad, contra la cual no siempre defienden las vacunaciones que se llevan a cabo y 3) las cepas de la rabia callejera, que provocan formas atípicas de infección. Además, las cepas del virus de la rabia callejera se diferencian en: a) cepas, que se transforman, con relativa rapidez, en la variedad fija, b) cepas, que se hacen fijas, únicamente después de un gran número de pases por los animales y c) cepas, que conservan con firmeza sus propiedades hereditarias. En condiciones naturales, es posible que se formen nuevas variedades biológicas, cuando el virus pasa a través de un organismo poco común, como, por ejemplo, un vampiro hematófago. Estas variedades provocan en el hombre y en los animales formas atípicas de infección.

Resistencia. El virus de la rabia es resistente a las bajas temperaturas y a la glicerina. Se conserva, durante largo tiempo, en el tejido nervioso, a veces, incluso después de la muerte del animal. El virus de la rabia se inactiva a 60° C en el transcurso de 10-15 minutos, así como también bajo la influencia de la luz solar y de las radiaciones ultravioletas. Sucumbe bajo la influencia de una solución de ácido fénico al 5% y de otros preparados desinfectantes.

Patogenicidad para los animales. Enferman de rabia, con más frecuencia, los perros y los lobos, las zorras y, más raramente, el ganado vacuno, los caballos, las ovejas, los cerdos, los ciervos, los gatos, las ratas, los ratones y las aves. El virus se transmite a través de las mordeduras de los animales enfermos de rabia o por haber ido a parar saliva de los mismos a heridas o erosiones de la piel o de las mucosas.

Patogénesis y enfermedad humana. Desde el momento de la contaminación hasta el comienzo de la enfermedad transcurren 15-45 días, a veces, 3 meses y, en algunos casos, hasta más de un año. La duración del período de incubación depende de la cantidad y de la virulencia del virus, introducido durante la mordedura, así como del carácter del tejido lesionado. La enfermedad se caracteriza por su cuadro clínico grave y por un 100% de mortalidad (en la literatura de todo el mundo hay un caso descrito de curación de la rabia).

Desde el lugar de su penetración (herida, erosión), el virus de la rabia se propaga por los troncos nerviosos, con las corrientes de líquidos por los espacios perineurales, hasta el sistema nervioso central. El virus también puede penetrar en el sistema nervioso central a través de la corriente sanguínea y la linfática.

La mayor cantidad de virus se concentra en el asta de Ammón, en la médula oblongada, en el cerebelo, en los núcleos de los nervios craneales, en los ganglios simpáticos y en la región lumbar de la médula espinal. Como resultado de las lesiones sufridas por estos segmentos del sistema nervioso central, tan importantes para la vida, se origina un incremento de la excitabilidad refleja y convulsiones, sobre todo, de los músculos de la deglución y respiratorios, al mismo tiempo que se incrementa la secreción de saliva y de sudor. La muerte sobreviene durante los primeros 5-7 días de enfermedad, con manifestaciones de aerofobia, hidrofobia, parálisis y convulsiones.

Inmunidad. Como es sabido, no existe una inmunidad postinfecciosa en el caso de la rabia. En lo que se refiere a la resistencia que se adquiere después de las vacunaciones antirrábicas, aún no se conoce su mecanismo. La mayoría de los autores considera que los anticuerpos no constituyen un indicador directo de la inmunidad adquirida por la vacunación, aunque el empleo de la seroprofilaxis y de la gammaglobulina, en combinación con las vacunaciones antirrábicas, proporciona buenos resultados, sobre todo, en los casos de mordeduras graves. Es posible, que el papel fundamental en la inmunidad postvacunal, lo desempeñe la interferencia entre el virus de la rabia callejera y el virus fijo.

Diagnóstico de laboratorio. El diagnóstico de laboratorio abarca: 1) el hallazgo de los cuerpos de Babes-Negri en las células del asta de Ammón en los cadáveres de las personas o de los animales; 2) la inoculación de ratones, conejos, cobayos o de ratas de algodón con emulsión de cerebro de cadáveres de personas o animales (intramuscular o subduralmente), con lo que, pasadas 2-3 semanas, se producen parálisis; 3) para demostrar la presencia del virus de la rabia se emplean frotis por impresión de encéfalo o de las glándulas salivales, que se someten a la microscopia fluorescente, coloreándolos con gammaglobulinas antirrábicas, marcadas con colorante fluorescente de isotiocianato de fluoresceína; 4) el método de la inoculación intracerebral de los ratones blancos con saliva, tratada previamente con antibióticos, del animal o de la persona enferma, se practica para el diagnóstico, en vida, de la rabia.

Tratamiento. No se conoce un método específico de tratamiento.

Profilaxis. La profilaxis se lleva a cabo mediante un complejo de medidas generales y específicas. Entre ellas se cuentan: a) exterminación de los animales rabiosos, de los perros vagabundos, el registro de los domésticos, la implantación de bozalos, prohibición de trasladar los perros de lugares en que exista endémicamente la rabia, la práctica sistemática de propaganda sanitaria; b) inyección inmediata de gammaglobulina antirrábica y prescripción de vacunación con vacuna de Fermi o de Philips a las personas mordidas por animales rabiosos o sospechosos de estarlo; c) hospitalización de las personas con mordeduras graves causadas por animales rabiosos o sospechosos de estarlo y aplicación de un ciclo completo de tratamiento en condiciones hospitalarias, sometiéndolas a un curso completo de vacunación, en condiciones estacionarias y d) vacunación profiláctica obligatoria de todos los perros registrados.

La vacuna antirrábica se prepara de virus fijo, que es totalmente inocuo, por regla general, cuando se le inyecta subcutáneamente a los animales. Gracias a la duración del período de incubación en el hombre (de 15 a 45 días o más), la inyección intensiva de vacuna inhibe el virus de la rabia callejera.

Se admite que entre la cepa de la vacuna y el virus de la rabia callejera tiene lugar una interferencia, que, en esencia, consiste en el bloqueo, por parte de la cepa vacunal, de las células más sensibles al virus de la rabia callejera. Como resultado de tal actividad antagonista, el virus de la rabia callejera sucumbe.

Por lo visto, la destrucción del virus tiene lugar en el trayecto de su avance hacia el sistema nervioso central.

Para obtener vacunas de conejos o de ovejas se les inocula intracerebralmente con virus fijo, para, pasados unos días, sacrificar los animales, extraerles el cerebro y preparar con el mismo una emulsión al 5% en solución salina, que se trata con ácido fénico por el método de Fermi (la vacuna contiene 1% de ácido fénico) o con glicerina, por el método de Philips (emulsión al 10%).

La vacunación se practica subcutáneamente a todas las personas (a veces también a los animales) mordidas o manchadas con saliva por animales rabiosos o sospechosos de estar rabiosos, de acuerdo con instrucciones especiales.

La inmunidad postvacunal se desarrolla al cabo de 2 semanas y se conserva durante 6 meses.

Proporciona resultados eficaces el empleo de la gammaglobulina antirrábica, obtenida mediante la hiperinmunización de caballos con virus fijo. La gammaglobulina inmune es capaz de neutralizar el virus de la rabia callejera. También evita las encefalitis postvacunales. La gammaglobulina debe de administrarse antes de transcurrir 72 horas, desde el momento de la mordedura. Y, pasadas 24 horas, se comienza a inyectar la vacuna.

El tratamiento de las heridas se lleva a cabo mediante su limpieza cuidadosa, disección de sus bordes, lavado con solución acuosa de jabón al 20% o su pincelación con tintura de yodo, lo que no excluye, como es natural, la inyección de vacuna.

Está categóricamente prohibido inyectar vacuna a personas, sin que ello esté suficientemente indicado. El virus fijo, aunque muy raramente, puede dar lugar a complicaciones muy graves, bajo la forma de parálisis postvacunales e incluso provocar la muerte, cuando se hace un tratamiento muy intensivo.

Entre las complicaciones de las vacunaciones antirrábicas se cuenta la rabia paralítica, la encefalomielitis, provocada por el virus fijo de la rabia, y la encefalomielitis alérgica. Las dos primeras enfermedades se observan con extraordinaria rareza y terminan letalmente. La encefalomielitis alérgica se presenta con manifestaciones diversas de síntomas de meningitis, encefalitis, mielitis, polirradiculitis y polineuritis, con paresias y parálisis.

Con objeto de evitar las complicaciones en 1964 en lugar de la vacuna de Fermi y la de Philips, se ha introducido la vacuna antirrábica nalérgica, preparada con cerebros de ratitas lactantes, inoculadas con virus fijo. La vacuna se prepara en estado seco. No produce efectos perniciosos y es más inmunógena que los preparados que se conocían hasta ahora. La vacuna antirrábica analérgica es una suspensión al 5% de cerebros de ratas blancas lactantes, inactivada con solución de fenol.

POXVIRUS

Virus de la viruela natural

La viruela se conocía en Egipto 3000 años antes de nuestra era. Vestigios de esta enfermedad han sido encontrados por Ruffert en la piel de una momia. En la China y en la India enfermaron de viruela desde tiempos inmemoriales. En las obras escritas por antiguos médicos chinos se ve que esta enfermedad fue llevada a Arabia. En el siglo VI penetró la viruela en Europa (Francia e Italia). En el siglo IX el médico árabe Razés (850-923) y el destacado sabio del Asia Central, Avicena, comprobaron el carácter contagioso de la viruela.

Durante la época de las cruzadas (siglos XI-XIII), la viruela se propagó a grandes territorios, adquiriendo un carácter epidémico. En 1507 la enfermedad fue llevada por los españoles a América. La viruela se propagó extraordinariamente durante los siglos XVII y XVIII. En este último siglo murieron de viruela más de 60 millones de personas.

En Rusia se observó la viruela en 1427; en el siglo XVI se propagó rápidamente por todo el país. Se observaron gravísimas epidemias de viruela natural en Siberia, adonde fue introducida en 1610. Entonces murió más de la mitad de toda la población de Siberia. En el período anterior a la Revolución Socialista de Octubre, en

Rusia enfermaban cada año de 100.000 a 150.000 personas, de las que morían unas 20.000.

Morfología. En el año 1892 Guarnieri observó, en cortes histológicos de córnea de conejo, inoculado 2-3 días antes con virus de viruela, unas inclusiones intracelulares del tamaño de 1-4 y hasta 10 micras, que tenían forma esférica o de hoces (fig. 132).

En 1906 E. Paschen encontró en el contenido de las vesículas de viruela unos corpúsculos de virus, que tenían 125 a 180 milimicras de diámetro (fig. 133). En el microscopio electrónico tienen forma de cubos (ladrillos), con bordes redondeados, de un tamaño de 227 a 305 milimicras.

En 1926 M. Morosov propuso un método para colorear el virus de la viruela, que ahora se emplea en todos los países.

Cultivo. El virus de la viruela natural se puede aislar en cualquier período del desarrollo de la enfermedad e, incluso, durante la convalecencia. Para la investigación, se utiliza sangre (suero, leucocitos, lesiones cutáneas, contenido de las vesículas o pústulas). El material obtenido se diluye con solución salina, se trata con penicilina y estreptomicina y se inyectan 0,2 ml en la membrana corioalantoides de no menos de 5 embriones de pollo en desarrollo y en tubos con cultivos de tejidos. El material restante se siembra en agar-sangre para investigar la microflora patógena. Los embriones de pollo, inoculados con material patológico, se incuban a 35-36° C durante 3-4 días, examinándolos diariamente y seleccionando los embriones muertos. En calidad de cultivos de tejidos se emplean las cepas HeLa, Hep-2, CCC, en las que se puede obtener la multiplicación del virus y observar su acción citopatógena.

Estructura antigénica y clasificación. No existen variedades ni tipos de virus de la viruela natural. Por sus propiedades morfológicas, culturales e inmunológicas es idéntico al virus de la vacuna antivariólica (ver fig. 127, 7), con el que da una inmunidad cruzada. Sobre este principio se basa el método actual de vacunación de las personas contra la viruela natural, con el virus de la viruela vacunal.

Resistencia. El virus de la viruela es resistente a las soluciones de fenol y a la desecación. En las costras desecadas de viruela, el virus se conserva durante meses, soportando, fácilmente, la acción de concentraciones elevadas de glicerina (50%) y las bajas temperaturas. El virus es sensible a la acción de la luz, a las temperaturas elevadas, muriendo momentáneamente a la temperatura de 100 grados. A la temperatura de 60° C muere en el término de una hora y bajo la acción del permanganato potásico, en el de 70 minutos, perdiendo rápidamente su virulencia a la temperatura ambiente.

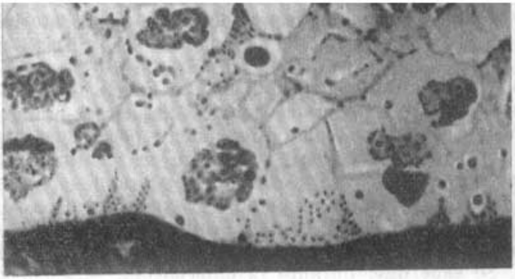


Fig. 132. Corpúsculos de Guarnieri

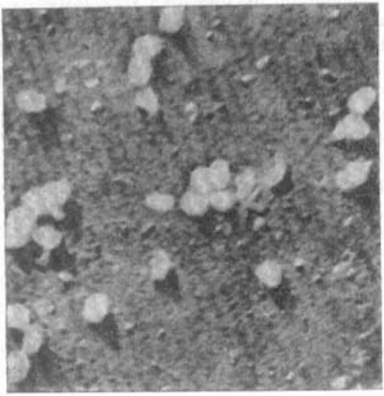


Fig. 133. Virus de la viruela natural (vistos con el microscopio electrónico)

Patogenicidad para los animales. La mayoría de los animales se infectan fácilmente con el virus de la viruela (vacas, terneras, conejos, cobayos, aves). El virus se localiza, primariamente, en los tegumentos cutáneos y las mucosas de las vías respiratorias superiores.

Patogénesis y enfermedad humana. La fuente de la infección es el hombre enfermo. La contaminación de viruela se produce por vía aerógena, por gotitas, así como directamente por el contacto con materiales infecciosos. El agente etiológico se transmite durante la conversación, con la tos, los estornudos y también por intermedio de partículas polvorientas y por objetos (vestidos, ropa blanca, vasijas).

La patogénesis de la viruela natural no está suficientemente estudiada. Se sabe que, durante la enfermedad, se encuentra en la sangre el virus, que posee propiedades dermatotrópicas muy acusadas. El virus también ataca las mucosas y otros órganos y tejidos. Junto a la virusemia, se observa, frecuentemente, bacteriemia causada por estreptococos, estafilococos y neumococos.

La viruela natural tiene un curso febril, con erupción de un exantema y la formación de pústulas y cicatrices en la piel.

Después del período prodrómico y del descenso de la temperatura, aparece la auténtica erupción en la cara, el tronco y las extremidades, que, al comienzo, tiene un carácter papuloso, para convertirse, más tarde, en vesicular y pustuloso.

Las vesículas de la viruela tienen múltiples cámaras, llenas de un contenido transparente, que le dan un aspecto de perlas brillantes, rodeadas de un estrecho cerco rojizo. Las pústulas de la viruela la presentan una depresión, semejante a un cráter, en su parte superior.

En el estadio de supuración se produce un ascenso térmico, empeorándose considerablemente el estado del enfermo, al que se le oscurece la conciencia, apareciéndole intensos dolores, a consecuencia del incremento de la tensión dentro de las pústulas. Durante este período, con bastante frecuencia, se asocia una infección secundaria (estafilocócica, estreptocócica). En la mayoría de las personas que padecieron la enfermedad se forman, en el lugar de las pústulas profundas, unas cicatrices.

Por su gravedad, la viruela se divide en leve, sin erupción ni varioloide (la viruela de los vacunados); la viruela de gravedad media (con erupción en forma de elementos aislados y una erupción confluyente y la viruela hemorrágica grave. La letalidad varía entre amplios límites, entre 0% y 100%, según la gravedad de la enfermedad. Por término medio es del 15 al 20%, aunque la forma hemorrágica da un 100% de letalidad. En las formas leves y en la varioloide, la letalidad es, comúnmente, baja, no produciéndose frecuentemente ningún caso de muerte.

Inmunidad. Después de haberse padecido la viruela queda una inmunidad firme, siendo sumamente raro que se observen casos en que se repita la enfermedad. En las personas que padecieron la enfermedad, lo mismo que en los vacunados, se pueden encontrar en la sangre aglutininas, anticuerpos fijadores del complemento y neutralizantes del virus, así como precipitinas y lisinas.

Diagnóstico de laboratorio. El diagnóstico de laboratorio consiste en lo siguiente:

1) hallazgo de los cuerpos de Paschen en el contenido de las vesículas y pústulas del enfermo, por medio de la viroscopia, tratando los frotis por el método de Morosov. Para el estudio de la morfología y para hacer el diagnóstico de la viruela y de otras enfermedades, producidas por virus, también se emplea el método de viroscopia de A. Borrel.

Ofrece perspectivas y da resultados específicos *la viroscopia fluorescente*, para llevar a cabo la cual hacen falta preparados libres de lípidos, ya que algunos fluorocromos producen luminosidad con componentes grasos de los tejidos normales.

Los frotis delgados con virus se secan durante 24 horas a la temperatura ambiente, se lavan después con agua destilada durante 10 minutos y se colorean con una solución al 0,1-0,2% de colorante fluorescente, durante 15 segundos.

La microscopia fluorescente se utiliza, también, para la indicación de los virus en cortes de tejidos infectados, con ayuda de sueros antivirólicos específicos, tratados con fluorocromos.

2) Reacción de microprecipitación sobre portaobjetos en gel de agar-agar. Se coloca suero antivaccinal en un pocete lateral y en el otro suero normal de conejo. En el pocete superior se coloca un antígeno conocido y en el inferior, el material que se analiza. Se considera positiva la reacción, si las franjas de precipitación aparecen entre los pocetes que contienen el material que se investiga y el suero antivaccinal (fig. 134), al mismo tiempo que también aparece una zona semejante de precipitación entre el antígeno conocido y el suero. Además, se lleva a cabo el aislamiento del virus en la membrana corioalantoides del embrión de pollo y en los cultivos de tejidos, así como la reacción de fijación del complemento y la de inhibición de la hemaglutinación.

Para diferenciar la viruela natural de la varicela hay que tener en cuenta los siguientes caracteres: en la viruela natural, las vesículas son de varias cámaras, mientras que en la varicela no tienen más que una cámara. La erupción, en la viruela natural, aparece paulatinamente, al comienzo en la cara y después, en el tronco y las extremidades, mientras que en la varicela la erupción aparece casi simultáneamente en la cara, el cuero cabelludo, el tronco y las extremidades. En los casos de viruela natural, el cambio de los elementos eruptivos se realiza sucesivamente (pápulas, vesículas, pústulas,

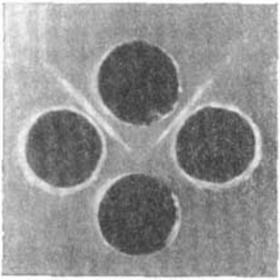


Fig. 134. Reacción de microprecipitación

desecación), mientras que en los casos de varicela se observa un polimorfismo de los elementos eruptivos y la erupción no aparece simultáneamente. Las reacciones de fijación del complemento, el incremento del título de los anticuerpos y la inhibición de la hemaglutinación se caracterizan por su especificidad pronunciada.

Grandes dificultades presenta el diagnóstico diferencial de la varioloide y de *toda una serie de otras enfermedades, sobre todo entre* personas de un mismo colectivo, que en su mayoría están vacunadas contra la viruela.

En la varioloide, la erupción no tiene consecuencia; la fiebre dura unos 3 días (sin ondulaciones secundarias); las manifestaciones generales de la enfermedad no son típicas. La erupción puede aparecer desde el 3$^{\text{er}}$ día de la enfermedad, observándose diferente cantidad de elementos: al comienzo, las pequeñas manchas se transforman rápidamente en pápulas y vesículas. Las coronas de enrojecimiento *que rodean a las vesículas pueden ser muy estrechas.* El polimorfismo de las erupciones, con bastante frecuencia, puede ser parecido al que se observa en la varicela. La desecación de las pústulas tiene lugar al 7°-8° día. No se observa la fusión de las vesículas.

Algunas manifestaciones de la varioloide tienen manifestaciones que son comunes a las que se observan en las enfermedades medicamentosas (iatrogénicas), que provocan un exantema, parecido al de la viruela. Las manifestaciones características de la varioloide son: *la presencia de podromo, la temperatura elevada antes de la erup*ción, la gran densidad de la base de las vesículas, la disposición de los elementos eruptivos en las partes cubiertas por los vestidos y en dirección centrífuga, en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

En vista de las dificultades que ofrece el diagnóstico clínico de la varioloide, es indispensable hacer la investigación virólica del contenido de las pápulas, de las vesículas, de las pústulas, las costras y las escamas y de la secreción de las mucosas, así como otras investigaciones, que se llevan a cabo para el diagnóstico de laboratorio de las formas típicas de la viruela natural.

Tratamiento. Además de los remedios sintomáticos y patogenéticos, en la actualidad, para el tratamiento de los enfermos, se emplea la gammaglobulina, obtenida mediante la inmunización de ovejas con virus de vacuna. Con resultados positivos se ha empleado, en la India, un derivado de la isatin-tiosemicarbazona, que provoca una notable disminución de la morbilidad, entre las personas que han estado en contacto con los enfermos. Si se desarrollan infecciones secundarias se prescriben antibióticos (penicilina, cloromicetina, estreptomicina); se obtienen buenos resultados con el empleo de oxitetraciclina.

Profilaxis. Entre las medidas generales, hay que incluir el diagnóstico oportuno, la hospitalización de los enfermos de viruela y la desinfección del foco.

Vacunaciones. Muchos años antes de nuestra era se conocía ya en Oriente la vacunación contra la viruela. En épocas inmemorables se practicaban en la India, el Irán y Georgia vacunaciones por medio de la variolización (vacunación con material contagioso de enfermo de viruela que, en el siglo XVIII, se introdujo también en los países de Europa. No obstante, no era raro que la variolización se acompañase de contaminación con otras enfermedades, con lo que el resultado de la inoculación de viruela producía afecciones que se diferenciaban muy poco de la misma enfermedad, la viruela natural.

Una revolución en la lucha eficaz contra la viruela estuvo asociada al descubrimiento de E. Jenner, que había observado que a los campesinos ingleses, que ordeñaban vacas, enfermas de viruela de las vacas, les aparecía en las manos unas vesículas, semejantes a la viruela, que, pasados unos días, supuraban, se desecaban y cicatrizaban. Las personas que habían sufrido la viruela de las vacas (vacuna), no enfermaban de viruela natural o la pasaban en forma muy leve. E. Jenner estudió esta cuestión durante un cuarto de siglo, acumulando gran cantidad de observaciones, hasta realizar el 14 de mayo de 1796 una experiencia pública (E. Jenner tomó el contenido de una pústula de la campesina Sara Nelms, que padecía de la viruela de las vacas y la inoculó en el brazo del niño James Fipps de 8 años de edad. Pasados mes y medio, Jenner inyectó al niño a quien había vacunado contenido de la pústula de un enfermo de viruela natural. El niño no enfermó. Pasados unos meses fue inoculado de nuevo, y otra vez, después de 5 años, se le inyectó material de un enfermo de viruela. El niño resultó, también esta vez, inmune.

En 1801, el doctor E. Mujin llevó a cabo, por primera vez en Rusia, por el método de E. Jenner, la vacunación del niño de un hospicio, Antón Petrov, que, en honor de haber sido vacunado el primero, recibió el nombre de Antón Vaccinov.

Después del descubrimiento hecho por E. Jenner, durante mucho tiempo sirvió de material para las vacunaciones el contenido de las vesículas de los niños vacunados, con lo que las vacunaciones se hacían con "linfa humanizada". No obstante, esta vacunación no dejaba de presentar sus peligros, ya que, a veces, se acompañaba de la inoculación de sífilis, erisipela y otras enfermedades. La necesidad de buscar otro método para la obtención de vacuna condujo a que, en 1842, A. Negri perfeccionase el método de Jenner, recomendando utilizar una vacuna obtenida de terneras. En 1866, O. Müller empleó la glicerina para conservar el virus de la vacuna contra la viruela.

La vacuna antivariólica consiste en el virus natural de la viruela de las vacas, que tiene propiedades antigénicas comunes a las del virus de la viruelala natural y que tiene la capacidad de provocar en el hombre una inmunidad firme, sin necesidad de sufrir una enfermedad general manifiesta. Existen indicaciones de que las cepas de vacuna representan híbridos de virus de vaca y de viruela natural.

La vacuna antivariólica se prepara mediante la inoculación percutánea artificial de las terneras. Para incrementar su capacidad inmunogénica, el virus de la vacuna se pasa, previamente, por el organismo del conejo, como resultado de lo cual se obtiene la lapina (de lapinus-conejo), que se emplea para la inoculación de las terneras. Antes de inocular, percutáneamente, a las terneras, se las afeita cuidadosamente, tratándolas para liberarlas de la microflora extraña, haciendo, después, escarificaciones en forma de una cruz, empleando escarificadores especiales; después de esto se frotan las escarificaciones con el virus lapina. Pasados 5-6 días, en la superficie de la piel se forman vesículas, que se raspan, recogiéndose el material, que contiene el virus, con unas cucharillas especiales y colocándolo en un recipiente de vidrio con glicerina, conservándolo durante varios días a la temperatura ambiente y después, durante 2-3 semanas, en el frigorífico a 2-5°C, para inactivar la microflora extraña. El material de raspado se desmenuza cuidadosamente, determinándose la dosis vacunal, se comprueba su inocuidad y se entrega para su empleo. En la actualidad se prepara, únicamente, vacuna antivariólica seca, que se conserva durante un año. La vacuna se aplica percutáneamente.

En estos últimos años se viene preparando una ovovacuna, que se obtiene de embriones de pollo, inoculados con virus. Es más económica y, por su calidad, no desmerece de la vacuna preparada de detritus de ternera.

El 12 de abril de 1919 V. Lenin firmó un decreto del Soviet de Comisarios del Pueblo de la RSFSR acerca de la vacunación obligatoria contra la viruela en la Unión Soviética.

La vacunación de la población se lleva a cabo en la URSS desde los 3 meses de edad del niño, practicándose las revacunaciones a los 4, 8, 12 y 18 años de edad.

A las personas que hayan tenido contacto con un enfermo de viruela se les inyecta gammaglobulina inmune, antivariólica. También se emplea la gammaglobulina específica para el tratamiento y prevención de las complicaciones postvacunales.

Desde 1928, en la URSS la viruela se ha convertido en una enfermedad esporádica y desde 1936 se considera totalmente liquidada, mientras que en los países capitalistas y, sobre todo, en los coloniales, la viruela sigue estando muy difundida en la actualidad. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, durante 11 años (1951-1961) se han registrado 2.217.647 enfermos de viruela. En 1943, en 40 países del mundo, se registraron más de 100.000 casos de viruela (India, Indonesia, Pakistán, Congo, Brasil y casos aislados en Europa).

PAPOVAVIRUS

Como es sabido, los papovavirus (de papiloma, de polioma, el virus vacuolizante SV40 de los monos) provocan diversas enfermedades, entre las que se cuentan el papiloma de los conejos, el de los perros, el de las vacas, el de los monos, el de la piel humana, el de la laringe, el condiloma humano y otras.

Observados con el microscopio electrónico, estos virus tienen forma esférica y un tamaño variable: desde 30-540 milimicras (como el virus del papiloma de los conejos y el del polioma), hasta 220-260 milimicras (el virus del fibroma de los conejos). Estos virus constan de nucleoproteidos, rodeados por una cubierta de varias capas. En cuanto se refiere a sus propiedades culturales y otras, estos virus se asemejan a los virus conocidos.

Las verrugas infecciosas (W. Holmes, 1948) son producidas por virus, que tienen la forma de cuerpos esféricos y que constan de un acúmulo de cristales. En esta enfermedad se pueden encontrar inclusiones intranucleares eosinófilas. La inoculación natural se produce como resultado del contacto directo con los enfermos, así como a través de objetos comunes: instrumentos de deporte, objetos de uso común. El período de incubación dura de 4 a 5 meses. Existen diferentes variedades de manifestaciones clínicas de las verrugas (aplastadas comunes, condilomas con terminación aguda, papilomas de las mucosas de la boca). La enfermedad se observa por doquier, más frecuentemente entre los niños y las personas jóvenes. Se tratan por cauterización con lapiz de nitrato de plata, así como por la administración, al interior, de metionina.

El virus del molusco contagioso (W. Holmes, 1948) forma inclusiones intracelulares acidófilas. En las personas provoca el desarrollo de diminutos nódulos compactos, semiesféricos, de los que, por presión, se elimina una masa semejante a papilla, que contiene cuerpos ovoides ("cuerpos moluscoides"). Estos nódulos aparecen en los órganos genitales, en la región del pubis, del vientre y del ombligo en los adultos; en los párpados, la cara y el cuello, en los niños. En algunos casos, los nódulos se localizan en los labios, la lengua o las mejillas.

La contaminación tiene lugar como resultado del contacto con enfermos, por vía genital o en la vida ordinaria. Los animales no enferman. La enfermedad se trata extirpando, con unas pinzas, el contenido de los nódulos y aplicando después, con un pincel, tintura de yodo al 10% o de nitrato de plata al 10%.

La profilaxis se lleva a cabo cumpliendo las medidas sanitario-higiénicas: prohibición de relaciones sexuales con los enfermos, hasta la curación total, impidiendo también los contactos usuales, el empleo de baños generales, de piscinas, de ropa blanca y de cama comunes.

Papiloma cutáneo del hombre. Representa una forma limitada de tumoración del epitelio pavimentoso, que adopta la forma de una excrecencia papilar y que sobresale de la superfice. El papiloma se encuentra en todos los órganos, que poseen epitelio pavimentoso (piel, mucosas de la cavidad bucal, las fauces las vías respiratorias y urinarias y, a veces, las membranas serosas). Existen papilomas aislados o múltiples; con relativa rareza se observa una papilomatosis difusa de las mucosas laríngeas, de la vesícula urinaria o de la piel, en las que la superficie de las zonas afectadas está cubierta completamente por excrecencias papilares.

La manifestación clínica de los papilomas es muy diversa. Algunos de éstos persisten benignos durante muchos años, desapareciendo, a veces, espontáneamente, mientras que otros adoptan un carácter maligno y pueden causar estenosis de las vías respiratorias, afonía, cuando el proceso se localiza en las cuerdas vocales, y hemorragias, que conducen a la aparición de anemia. En otros casos, se produce la ulceración de los papilomas de las vías urinarias, con invasión de los órganos vecinos, cuando se trata de papilomas de los ovarios. En muchos casos, los papilomas de las mucosas y de la piel se transforman en neoplasias malignas, por lo que se las considera como estados precancerosos.

Los virus de los papilomas de los animales y del hombre son diferentes, desde el punto de vista de sus antígenos. No se ha demostrado la existencia de inmunidad cruzada entre los diferentes virus, agentes etiológicos de los papilomas. En experimentos llevadas a cabo en voluntarios, se ha demostrado la posibilidad de infectar, con filtrados desprovistos de células de papiloma, a personas sanas, lo que permite comprobar la etiología virólica de estas enfermedades.

El tratamiento de los papilomas se hace por procedimientos quirúrgicos, con roentgenoterapia y preparados quimioterápicos. En los casos de papilomas de la laringe se recomienda, en calidad de remedio complementario, la inyección intravenosa de novocaína, la aplicación en la laringe de pasta de antiverrucina podofilina, líquido de Gordeev o extracto de Chelidonium. En casos de asfixia, se practica la traqueotomía.

OTROS VIRUS

Cada año aumenta el número de virus que se descubren. Así, por ejemplo, en la actualidad se han estudiado los virus de las glándulas salivales de los conejos, de las ratas, de los cobayos, de los visones, de los hámsters, de los monos, de los zorros plateados y del hombre. Los virus de las glándulas salivales humanas provocan anemia, eritroblastemia, trombocitopenia, petequias y equimosis en la piel y mucosas, hepato-esplenomegalia y otras afecciones. En algunos casos éstas se asemejan a la anemia hemolítica de los recién nacidos, condicionada por una incompatibilidad con el factor Rhesus. Las enfermedades virales de las glándulas salivales pueden tener en los recién nacidos una terminación letal. El estudio histopatológico permite descubrir inclusiones en los núcleos de las células de las glándulas salivales.

Se han encontrado virus en las lesiones congénitas de desarrollo, que condicionan un elevado tanto por ciento de casos de muerte. Los virus de la roséola, del sarampión, de la varicela, de la parotiditis epidémica y otros pueden ser agentes causantes de lesiones congénitas.

Ofrece un cierto interés un virus aislado de los riñones de monos (SV40), que tiene la propiedad de provocar, experimentalmente, la formación de tumores. Este virus fue descubierto en los cultivos de tejidos que se emplean para cultivar el virus de la poliomielitis, así como en las vacunas antipoliomielíticas viva y muerta.

Merced al rápido desarrollo de la virusología, la medicina práctica ha recibido nuevas vacunas, muy eficaces, contra la poliomielitis, la parotiditis epidémica, el sarampión y otros enfermedades.

En la actualidad, los virusólogos se ocupan de problemas tan importantes, como la estructura de los virus, las relaciones mutuas existentes entre éstos y las células y los protoplastos tisulares, la síntesis de los componentes virales, el mecanismo de reproducción de los virus, la genética de los mismos, la patogénesis y la clínica de las enfermedades producidas por estos agentes, búsqueda de medicamentos antivirales, la investigación de los mecanismos de inmunidad y su provocación artificial, con objeto de lograr una profilaxis específica. Se presta una gran atención a la investigación de los virus latentes y cancerígenos, así como a las infecciones mixtas viro-bacterianas.

En la sangre y en la médula ósea de los enfermos que padecen leucosis se han descubierto unas partículas que se asemejan a los virus, cuya concentración en el plasma llega a ser, en ocasiones, muy grande. En muchos de estos enfermos se han encontrado anticuerpos, capaces de neutralizar el virus de la leucosis de los ratones. Los agentes filtrables, aislados de los enfermos, se asemejan por su carácter y sus propiedades antigénicas a los virus de la leucosis de las gallinas y de los ratones. En el proceso de transformación de las células, bajo la influencia de los virus cancerígenos, también se modifican sus propiedades genéticas.

Desde el punto de vista de la teoría virogenética, los virus tendrían la propiedad de transformar la célula normal en la cancerosa. Se supone que los virus latentes, al penetrar en la célula, podrían causar su transformación.

Consecuentemente, se puede considerar que en la etiología de las leucosis y de las neoplasias malignas pueden intervenir los más diferentes factores: virus, substancias cancerígenas, influencias térmicas, radiaciones y otros. En la génesis de los tumores malignos desempeña un enorme papel la multiplicación selectiva de células mutantes y el desplazamiento, provocado por éstas, de las células normales.

En la leucosis y en las neoplasias malignas se encuentran alteraciones del aparato cromosómico. Así, por ejemplo, en las leucosis se ha demostrado la existencia de modificaciones de los cromosomas 6-12, 13-15 y 21-22, mientras que en el cáncer se han encontrado defectos del cromosoma 13. La mieloleucosis crónica se caracteriza por desviaciones anormales en los cromosomas 21 y 22.

Hongos patógenos

La morfología, la estructura y la clasificación de los hongos se han expuesto en la parte general.

Las propiedades enzimáticas de estos microorganismos son multiformes e inconstantes; los hongos no producen toxinas solubles.

ASPERGILOS

Las especies de Aspergillus (Mickel, 1729), que se consideran patógenas o condicionalmente patógenas son: el A. fumigatus, el A. candidus, el A. roseus, el A. flavus, el A. nigricans y otros. Se han descrito más de 40 especies, que fueron aisladas de enfermos que padecían diversas formas clínicas de aspergilosis. En el hombre, estos hongos provocan lesiones pulmonares, bronquiales, de la córnea ocular, del conducto auditivo externo y de otros órganos y tejidos. La enfermedad se encuentra con mayor frecuencia en los molineros, los traperos y los cardadores de pelos.

PENICILIOS

Existen más de 30 especies del genero Penicillium (Link, 1809), que son patógenas para el hombre. Estos microorganismos provocan las peniciliosis, esto es, afecciones de la piel, de las uñas, del oído, de las vías respiratorias superiores y de los pulmones (seudotuberculosis), así como también infecciones generalizadas con formación de focos en los órganos internos. Entre las especies patógenas se encuentran: el P. minutum, el P. citrorosum, el P. linguae, el P. glaucum y el P. album.

HONGOS DEL GENERO MUCOR

Más de 15 especies del género Mucor (C. Linneo, 1764), entre ellas el M. mucedo, el M. racemosus, el M. exitiosus y otros, pueden ser los agentes etiológicos de las mucormicosis, que se manifiestan por lesiones pulmonares, que, por su forma clínica, son similares a la tuberculosis (seudotuberculosis), por queratitis, oto-

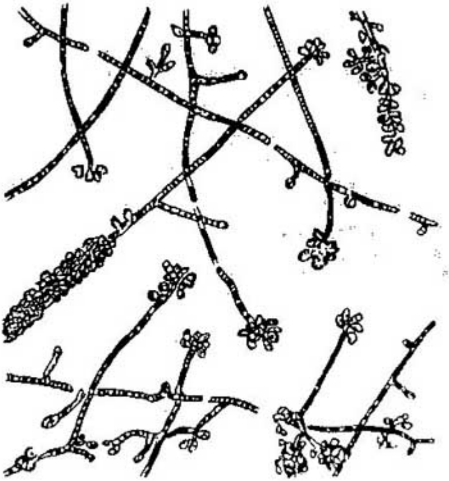


Fig. 135. Sporotrichum

micosis, vulvovaginitis, gomas cutáneos y seudotuberculosis hepática.

El diagnóstico de laboratorio de las aspergilosis, de las peniciliosis y las mucormicosis se hace basándose en la investigación microscópica del pus y la siembra de éste en medios de cultivo ordinarios o en el medio de Saboureaud, manteniéndolos después a la temperatura de 25-28°C.

Para el tratamiento de estas afecciones se emplea la nistatina y preparados de yodo y, en los casos en que se trate de formas crónicas, autovacunas.

HONGOS IMPERFECTOS

El Sporotrich-(Shenck, 1898) posee un micelio dividido por tabiques transversales. De las hifas parten ramas laterales a los lados y en las terminaciones de las ramas se encuentran los conidios, aislados o en grupos (fig. 135). El esporotrico crece en los medios de cultivo ordinarios (pH + 6,5) y, preferentemente, en el medio de Saboureaud, a la temperatura de 25-28°C. Crece lentamente. Las colonias pueden tener un aspecto de piel, ser peludas, lisas, semejantes a sesos y, con bastante frecuencia, pigmentadas.

El agente morboso penetra a través de las erosiones de la piel en el tejido celular subcutáneo y los ganglios linfáticos, origina pequeñas gomas en la garganta, en la laringe, en los músculos y en las membranas sinoviales, que recuerdan la sífilis y la tuberculosis, provocando también abscesos óseos, articulares, musculares y de los órganos internos.

El diagnóstico de laboratorio se efectúa mediante la investigación microscópica del material patológico (pus, cortes de biopsias) que se ha tomado del enfermo. En los casos positivos, se encuentran hongos grampositivos, bajo el aspecto de corpúsculos ovoides de 1 x 2 ó 1 x 3 micras.

Mediante la siembra del material de biopsias en el medio de Saboureaud se obtiene un cultivo puro.

En los sueros de los enfermos se demuestra la presencia de aglutininas al título de 1:200-1:500, así como también de precipitinas, opsoninas y anticuerpos fijadores del complemento.

La inyección intracutánea de extractos de cultivos del hongo provoca en los enfermos una reacción alérgica local. El esporotrico es patógeno para los animales. La inyección subcutánea de cultivos del hongo a los ratones, cobayos o ratas provoca en los animales lesiones granulomatosas de los órganos internos.

El esporotrico se halla muy extendido en el medio exterior: se le encuentra en el polvo, en las plantas, en la piel del hombre y de los animales y en diversos objetos.

Para el tratamiento de las enfermedades, provocadas por este hongo, se emplean preparados de yodo, vacunas, autovacunas y roentgenoterapia. Con los antibióticos y las sulfamidas no se obtienen resultados positivos. Efectos positivos se han obtenido con el empleo del badional (sulfatiocarbamida, fontamida).

No se conocen medios profilácticos contra la esporotricosis. Se recomienda observar las reglas higiénico-sanitarias usuales (limpieza del cuerpo y evitar los traumatismos de la piel y de las mucosas).

Agentes etiológicos de la candidosis. Estos son los hongos levuriformes del género Candida, que son organismos monocelulares (fig. 136), que se reproducen por gemación, no producen conidios ni ascosporas ni poseen un auténtico micelio. El seudomicelio carece de cubierta y de tabiques transversales, generándose mediante gemación consecutiva o terminal.

Las candidosis que en estos últimos tiempos han adquirido más importancia en patología humana son las provocadas por las especies C. albicans y C. tropicalis (M. Berkhout, 1923). Para el hombre son patógenas cerca de 20 especies del género Candida, las cuales se han encontrado en la piel, en las mucosas de la cavidad bucal, en el tracto gastrointestinal y en los órganos genitourinarios. También se las encuentra en las frutas, en las verduras y en otros productos alimenticios, en las aguas residuales de los baños,

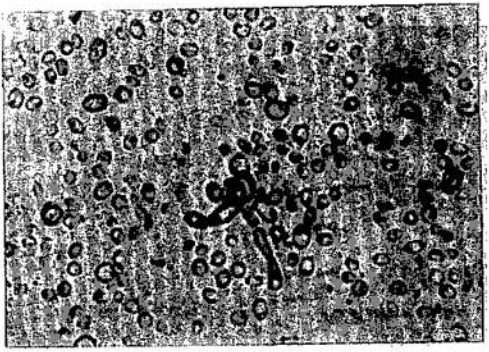


Fig. 136. Candida

en las aguas procedentes del lavado de vajillas y utensilios de comedores y bares, en los recipientes y diferentes objetos de toda índole.

El contagio de la candidosis tiene lugar cuando el organismo se halla debilitado y las condiciones del medio externo son desfavorables (aumento de la humedad, maceración de la piel, contacto prolongado, durante el trabajo, con verduras y frutas que contienen azúcar y muchos otros factores). La contaminación también es posible por intermedio de baños mal desinfectados. La enfermedad se observa en los confiteros, en los empleados de los baños públicos y también en los niños debilitados.

Una gran importancia adquieren las candidosis que están vinculadas al empleo prolongado de los antibióticos (penicilina y preparados similares, clortetraciclina y otros), que condicionan profundas alteraciones de la simbiosis de la microflora normal y conducen a la génesis de una disbacteriosis.

El estado de disbacteriosis favorece la intensiva multiplicación y la difusión de algunos de los miembros de la biocenosis intestinal, de las mucosas y de la piel, así como su tránsito del estado saprofítico al de formas condicionalmente patógenas y patógenas. En tales circunstancias se desarrollan lesiones locales y generales.

Los hongos levuriformes afectan los espacios interdigitales de las manos y los pies, los pliegues inguinales y axilares, las uñas y sus matrices, las mucosas de los labios y los ángulos de la boca, la lengua, el paladar, el esófago y, a veces, la vagina, con formación de películas blancas.

En las candidosis se afectan también el tracto gastrointestinal, las vías respiratorias, el sistema genitourinario y el sistema nervioso. Se han descrito lesiones candidósicas del hígado, de las

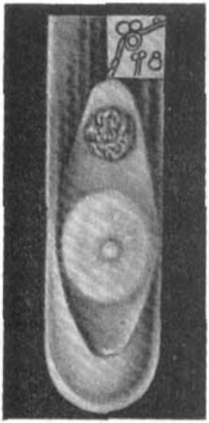


Fig. 137. Micelios y colonias de Blastomyces dermatitidis

vías biliares, del páncreas y de los huesos. En muchos casos, el agente etiológico de las candidosis provoca procesos sépticos, que siguen un curso crónico y que se caracterizan por lesiones renales, del tejido pulmonar, del hígado y de otros órganos.

Entre *los agentes etiológicos de las blastomicosis profundas* se cuentan los hongos del género Blastomyces, Cryptococcus y otros.

El Blastomyces dermatitidis (T. Gilchrist, W. Stockes, 1898) presenta el aspecto de grandes células en gemación, cuando se examinan microscópicamente los cultivos; tiene el micelio segmentado y ramificado, con conidios laterales. En el agar-sangre, a la temperatura de 37°C, forma colonias blancas, húmedas, de aspecto grasiento, blandas y rugosas de tipo levúrico. En el medio de Saboureaud, a la temperatura de 25°C, se desarrollan colonias blancas, peludas (fig. 137), que más tarde se vuelven de color marrón.

Este hongo produce en las personas una blastomicosis profunda (norteamericana) del tipo Gilchrist, que se caracteriza por su curso crónico y por afectar la piel de la cara, de los brazos y de las nalgas. Es relativamente raro que se afecten los órganos internos.

El Blastomyces brasiliensis (A. Splendore, 1912) se presenta bajo el aspecto de grandes células, con numerosas gemas en su superficie. En el agar-sangre crece formando colonias levuriformes y de aspecto de cerebro. En el agar de Saboureaud se desarrolla formando colonias blancas, aterciopeladas, que, después, se abomban, se hacen de aspecto granujiento y de color marrón. Este microorganismo provoca en el hombre la llamada blastomicosis suramericana (brasileña), que es una enfermedad crónica grave con lesiones granulomatosas de la piel, de las mucosas, de los ganglios linfáticos y de los órganos internos.

El Criptococcus neoformans (San Felice, 1894) se presenta en forma de células redondas y ovales, levuriformes, con 1-2 gemas, frecuentemente rodeadas por una cápsula. En el medio de Saboureaud crecen colonias que tienen aspecto de nata, que, al comienzo, son blancas y, después, se hacen cremosas y de color marrón.

En el pus, en los esputos, en el líquido cefalorraquídeo y en los tejidos de los enfermos se encuentran células levuriformes redondas y ovales de 5 a 20 micras de diámetro, que poseen una gema y están rodeadas de una gruesa cápsula.

Este hongo produce en el hombre una blastomicosis crónica (europea), profunda y extendida a diferentes sistemas, del tipo de Busse-Buschke, afectándose los pulmones, el intestino, la piel, el tejido celular subcutáneo, los ganglios linfáticos, el sistema óseo, el encéfalo y las meninges. La letalidad por esta enfermedad es muy elevada. La afección se observa entre los trabajadores agrícolas, los criadores de cerdos y ganaderos, no sólo en Europa, sino también en América.

El diagnóstico de laboratorio de las blastomicosis abarca el examen microscópico, el estudio de las propiedades culturales, bioquímicas y patógenas de los hongos aislados, así como la ejecución de las reacciones de aglutinación, de fijación del complemento y las pruebas alérgicas.

Para el tratamiento eficaz de las blastomicosis y de las candidosis es necesario combatir la disbacteriosis, mediante la supresión del empleo de los antibióticos de amplio espectro de acción y la prescripción de antibióticos especiales (nistatina, neomicina, candicidina), sulfadimezina, antifagina (filtrado de cultivos de 48 horas de hongos del género Candida) y vacunoterapia, recomendando al enfermo una alimentación completa, rica en vitaminas y completar sus insuficiencias hormonales. Para el tratamiento de las candidosis superficiales, se prescribe tintura de yodo al 1-2%, enjuagatorios de la boca con una solución templada de carbonato potásico al 10%, la aplicación de vaselina boricada al 10%, de solución alcohólica de verde malaquita al 1%, de solución de Lugol en glicerina, lavados con solución de borato sódico al 2% o de solución de bicarbonato sódico al 10% y otros preparados antisépticos.

Para el tratamiento de las candidosis viscerales se recomienda inyectar preparados de yodo, el empleo de antibióticos (nistatina, candicidina), la aplicación de inmunoterapia (vacunas polivalentes, monovalentes y autovacunas preparadas con hongos del género Candida muertos por calentamiento a 70°C durante una hora).

La profilaxis de las blastomicosis, de las candidosis y de otras afecciones análogas consiste en la adopción de medidas preventivas, de carácter sanitario general (el despistaje oportuno de los enfermos, su aislamiento y tratamiento y la eliminación de los factores que condicionan la propagación de la enfermedad a colectividades y, particularmente, a los establecimientos infantiles), así como en el cumplimiento minucioso de las medidas de profilaxis individual y del régimen de alimentación. Tiene una gran importan-

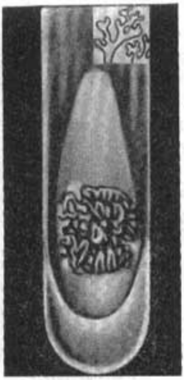


Fig. 138. Micelios y colonias de Achorion schoenleini

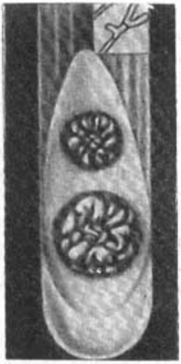


Fig. 139. Micelios y colonias de Trichophyton violaceum

cia proporcionar al organismo las vitaminas necesarias, procurar el cuidado de los dientes y la higiene de la boca y de la piel, evitando la humedad excesiva y las maceraciones, impidiendo el empleo de antibióticos de amplio espectro de acción ineficaces en el caso dado y fortaleciendo el estado físico del organismo.

DERMATOMICETOS

Entre los miembros del gran grupo de los dermatomicetos, los que tienen más importancia son los agentes etiológicos del favus, de la tricofitosis, de la microsporia y de la epidermofitosis.

El agente etiológico del favus es el Achorion schoenleini (I. Schoenlein, 1839), que se distingue por el hecho de que las extremidades del micelio recuerdan, por su forma, los cuernos de un ciervo, un candelabro o un alfiler. Se multiplica mediante los clamidosporos; en los cultivos, de aspecto harináceo, a los lados del micelio se destacan bien las aleurias (las aleurosporas se forman a base de la condensación citoplasmática de los micelios).

Al cultivarlos en el medio de Sabouread crecen colonias secas, arrugadas, en forma de cúpula y semejantes a morillas (fig. 138), de un color gris amarillento o marrón y cuya superficie tiene aspecto de cera o harinoso.

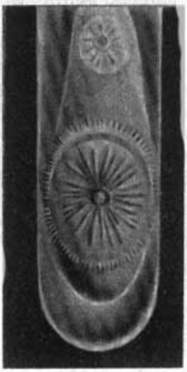


Fig. 140. Colonias de Microsporum lanosum

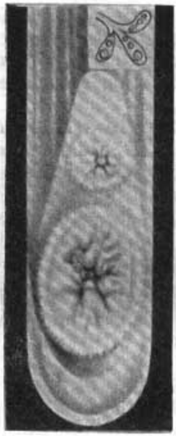


Fig. 141. Micelios y colonias de Epidermophyton inguinale

El agente de la tricofitosis, el Trichophyton violaceum (D. Gruby, 1843; R. Saboureaud, 1902) se caracteriza por la presencia de filamentos miceliares delgados, cortos y ramificados, segmentados, dispuestos en ángulo recto; en los cultivos viejos, los micelios son más anchos, disponiéndose en forma de rosarios, que contienen clamidosporas. En el medio de Saboureaud crece formando colonias, en forma de cúpulas, de aspecto de piel, mates (fig. 139), con una superficie húmeda, frecuentemente brillante. Las colonias pueden ser lisas o arrugadas, con surcos radiales. Por su color suele haber colonias violeta, negras rosáceas o de color rojo de frambuesa.

El agente etiológico de la microsporia, el Microsporum lanosum (D. Gruby, 1844, R. Saboureaud, 1907) (fig. 140), cuando se le cultiva en medios nutritivos presenta el aspecto de grandes husos, con extremidades agudas y con 5-12 cámaras y una cubierta dentada. Sus micelios tienen forma de raqueta. En el medio de Saboureaud se forman colonias peludas, blancas o ligeramente amarillentas, que, a veces, presentan surcos radiales o concéntricos.

El agente causante de la epidermofitosis de Kaufmann-Wolff, el Epidermophyton Kaufmann-Wolffi (H. Köbner, 1864; Priestley, 1917) posee un micelio largo, dividido en tabiques, aleurias redondas, dispuestas en acúmulos y en los lados de los micelios; contiene algunas espirales, rizos y husos de terminaciones romas. En los medios nutritivos crece formando colonias blancas, peludas, con una superficie regular, en forma de cúpula. Con bastante frecuencia aparece una película polvorienta, con aspecto de escayola; se observa una coloración amarillenta y rosácea de la película.

El agente etiológico de la epidermofitia, el Epidermophyton inguinale (R. Saboureaud, 1910) posee micelios divididos en tabiques, (fig. 141), con muchos husos, dispuestos en grupos de 5 a 7 en un mismo filamento, lo que le da el aspecto de un racimo de plátanos. En los cultivos crece formando colonias aterciopeladas-harinosas con pliegues y otras colonias ásperas, de color gris amarillento y, a veces, verdoso.

Las propiedades enzimáticas de los dermatomicetos son multiformes y, en su mayoría, inconstantes, a consecuencia de lo cual no pueden utilizarse en el laboratorio con fines diagnósticos.

Toxicogénesis. Los dermatomicetos no producen toxinas solubles. Contienen endotoxinas y producen alergenos, que provocan un estado de hipersensibilidad del organismo y, sobre todo, de su piel.

La estructura antigénica de los dermatomicetos está poco estudiada. Estos hongos no poseen propiedades antigénicas de especie ni de tipo, aunque, frecuentemente, se obtienen, con ellos, reacciones serológicas de grupo, que se evidencian por medio de la reacción de fijación del complemento.

Resistencia. En los pelos afectados, los dermatomicetos se conservan hasta 4 años y en las escamas más de 6 meses. Estos hongos son relativamente resistentes a la acción de la temperatura y de las substancias químicas, sucumbiendo cuando se les somete a la ebullición durante 15-30 minutos.

Patogenicidad para los animales. Los dermatomicetos se dividen en antropófilos, que afectan únicamente al organismo humano (Trichophyton violaceum, Microsporum ferrugineum, Achorion Schoenleini), y zoófilos, que parasitan el organismo del hombre y de los animales (Trichophyton gypseum, en el hombre, las ovejas, los ratones y las ratas; Microsporum lanosum, que parasita en el hombre, los gatos y los perros; Trichophyton faviforme, que parasita en el ganado vacuno, lanar y cabrío). Las dermatomicosis afectan con mucha mayor frecuencia al ganado joven y, más raramente, a los animales adultos.

Patogénesis y enfermedad humana. La fuente de la enfermedad la constituyen las personas y los animales enfermos (gatos, perros caballos, el ganado vacuno y otros). El contagio se produce a consecuencia del contacto directo de individuos enfermos con otros sanos en la familia, en los lugares de servicios comunales (peluquerías, baños, piscinas, instalaciones de duchas, lavanderías), por utilizar objetos de personas enfermas (toallas, vestidos, sombreros, cepillos de cabeza, peines, utensilios de deportes, etc.). Las enfermedades se observan esporádicamente. Entre la población que vive en un nivel sanitario bajo, pueden surgir brotes de estas enfermedades.

En el hombre, el favus afecta al cabello y al cuero cabelludo (con caída del pelo) y las uñas. El cabello enfermo se vuelve gris, pierde el brillo y la elasticidad; en el cuero cabelludo se forman costras de color amarillo, que se fusionan, formando un caparazón continuo, con frecuencia, de olor a ratón. La afección de las uñas comienza a partir de los extremos libres, con la aparición de manchas amarillas; las uñas se hacen opacas, gruesas y frágiles, desprendiéndose en capas y desmoronándose.

La tricofitosis se caracteriza por la afección del cuero cabelludo de la cabeza, así como de la piel de las manos y las uñas. Los cabellos se quiebran en la superficie de la piel, con la particularidad de que en los folículos se ven sus restos, que presentan el aspecto de pelos mal cortados o que aparacen como puntos negros. El hongo se sitúa tanto en el interior, como al exterior de los cabellos. En la piel aparecen manchas de tono rosa carmín, con escamas.

En los casos de microsporia se afectan los cabellos, la piel y, más raramente, las uñas. En la piel se forman focos redondeados, los pelos se cortan y se cubren con vainas blanquecinas. El hongo penetra en el interior del pelo, invadiéndolo a toda su extensión.

La epidermofitosis se presenta en forma de lesiones de la piel, de la planta de los pies, de las manos y de las uñas, no afectando al cabello. La inflamación de la piel va acompañada de la aparición de focos eczematosos y del engrosamiento y agrietamiento de las uñas. Las erupciones secundarias (epidermofítides) son de origen alérgico.

También se incluyen entre los dermatomicetos los agentes etiológicos de la pitiriasis versicolor (Microsporon furfur, Ch. Robin, 1853), del eritrasma (Microsporon minutissimus, Burchard, 1859) y otros.

Los dermatomicetos pueden también provocar afecciones generalizadas del organismo, con erupciones de la piel y fiebre. Las erupciones cutáneas generalizadas se denominan fávides, tricofítides y microspórides. En algunos casos se ha logrado aislar el hongo de la sangre. La erupción, por su aspecto, se asemeja a la de la escarlatina.

Inmunidad. En las dermatomicosis se concede cierta importancia al estado reactivo del macroorganismo. La alergia no puede considerarse como una reacción defensiva y los anticuerpos no poseen

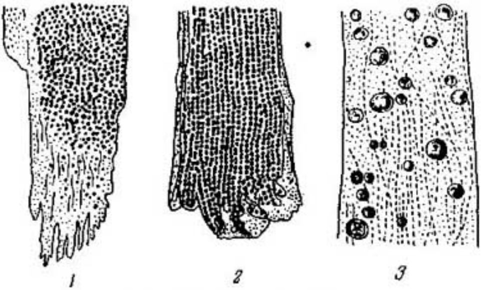


Fig. 142. Dermatomicetos:

1 — Microsporum; 2 — Trichophyton; 3 — Achorion en cabellos afectados

una severa especificidad. La inmunidad postinfecciosa no es muy intensa y tiene sólo un carácter relativo.

El diagnóstico de laboratorio se lleva a cabo siguiendo los métodos siguientes:

1. Investigación microscópica. El pelo enfermo o la escama se coloca en un portaobjetos, sobre una gota de solución de potasa cáustica o de sosa cáustica al 10-20%, se calienta el preparado hasta la aparición de vapores y, después, se cubre con un cubreobjetos y se observa al microscopio a pequeño aumento.

En el favus, los hongos se disponen en forma de filamentos aislados de micelio, de un grosor de 3 a 5 micras, cuyos segmentos tienen forma rectangular. En el espesor del pelo se forman burbujas de aire y gotas de grasa (fig. 142, 3); en las escamas de la piel y de las uñas se ven bien los micelios y las cadenas de esporas. En los casos de tricofitosis, los segmentos del hongo, en los pelos enfermos, tienen unas dimensiones de 4 a 5 micras y están dispuestos en forma de cadenas, que llenan por completo el bulbo piloso (fig. 142, 2). En las escamas de la piel y de las uñas se ven bien los filamentos de micelios, que, con frecuencia, son ondulados y, a veces, ramificados y divididos por tabíques; en las escamas de las uñas se observan acúmulos de esporas esféricas.

En los casos de microsporia se observa, que alrededor del pelo afectado se ha formado una funda o manguito, compuesto de esporas redondas, de unas dimensiones de 2 a 3 micras, dispuestas en forma de mosaico (fig. 142, 1). En el interior del pelo se pueden ver bien los filamentos de micelios, divididos por tabiques y ramificados dicotómicamente.

2. La obtención del cultivo puro se logra mediante la siembra en el medio de Saboureaud. Para liberar el material destinado a la siembra de la microflora concomitante, se le trata previamen-

te, durante algunos minutos, con una solución de antiformina al 2%, o con una solución de formalina al 2-4% o de fenol al 2%; después de esto se lava el material con agua destilada estéril y se practican las siembras. Para la eliminación de la flora extraña también puede utilizarse otro método más sencillo: con una aguja de disección, previamente esterilizada por calentamiento al rojo, se desmenuza el pelo, colocándolo, durante algunos minutos, sobre un portaobjetos calentado.

En calidad de métodos complementarios se practican las reacciones de aglutinación y de fijación del complemento y se ejecutan pruebas alérgicas intracutáneas con extractos de hongos (favina, tricofitina, microsporina). Las pruebas intracutáneas no son rigurosamente específicas.

Tratamiento. Se hace empleando preparados de yodo; se prescriben los rayos Roentgen (depilación roentgenológica). Se hacen aplicaciones locales de compresas templadas, con fines antiinflamatorios. También se recomienda el uso de compresas con solución de ácido bórico al 3% y de medicamentos desensibilizantes. En la actualidad, para el tratamiento de las dermatomicosis se emplea, con buenos resultados, el antibiótico griseofulvina.

Profilaxis. Esta se lleva a cabo mediante el tratamiento cuidadoso de los enfermos y el cumplimiento, por parte del personal médico del control, del estado higiénico-sanitario de las peluquerías, de las instalaciones de duchas y baños públicos, de las piscinas y de los puntos de control sanitario, de los campos de deportes y control veterinario de los animales. Hay, además, que hacer, oportunamente, el descubrimiento, el aislamiento y el tratamiento de las personas y animales enfermos, al mismo tiempo que se realiza sistemáticamente, la propaganda sanitaria instructiva entre la población.

Protozoos patógenos

Entre los protozoos patógenos se encuentran los agentes etiológicos de la tripanosomiasis, la leishmaniosis, la tricomoniasis, la lambliosis, la toxoplasmosis, la amibiasis, el paludismo y la balantidiasis. En la pág. 63, se expusieron sus caracteres generales y su clasificación. No se exponen sus propiedades enzimáticas y toxicogénicas, porque carecemos de datos exactos acerca de las mismas. La resistencia de las formas vegetativas es poco elevada. En el medio exterior, los protozoos patógenos sucumben con relativa rapidez. Los quistes de las entamebas, de las lamblias y de los balantidios se conservan durante mucho tiempo, sin perder sus propiedades biológicas.

TRIPANOSOMAS

Los agentes etiológicos de la tripanosomiasis africana son dos microorganismos, próximos entre sí: el Trypanosoma gambiense, descubierto en 1902 por J. E. Dutton y el Trypanosoma rhodesiense, descubierto en 1910 por G. Fantham. Pertenecen a la clase de los flagelados Mastigophora s. Flagellata, a la familia de las Trypanosomidae y al género Trypanosoma.

Morfología. El agente de la tripanosomiasis (Trypanosoma gambiense) tiene el aspecto de una célula fusiforme, con una membrana ondulante y un flagelo afilado en su terminación (fig. 143, VI); es móvil, con una longitud de 25 a 40 micras y un grosor de 1,4 a 20 micras. Con el método de Romanovski-Giemsa, el citoplasma del tripanosoma se tiñe de color azul celeste, mientras que el núcleo el blefaroblasto y el flagelo se colorean en rojo.

Cultivo. El cultivo se logra en un medio que consta de solución de Ringer y sangre humana citratada, así como en agar con sangre desfibrinada (medio NNN: Novy, Neal (McNeal) y Nicolle).

Patogenicidad para los animales. Algunas especies son patógenas para la mayoría de los animales domésticos y de laboratorio. Estos microorganismos se multiplican en la sangre, en los órganos internos y en la médula ósea.

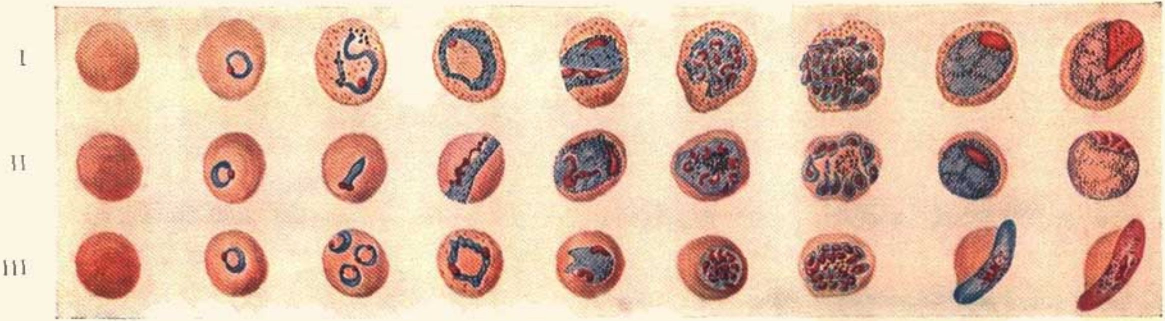


Fig. 143.

I — Estadios de desarrollo del Plasmodium vivax; II — Estadios de desarrollo del Plasmodium malariae; III — Estadios de desarrollo del Plasmodium falciparum;

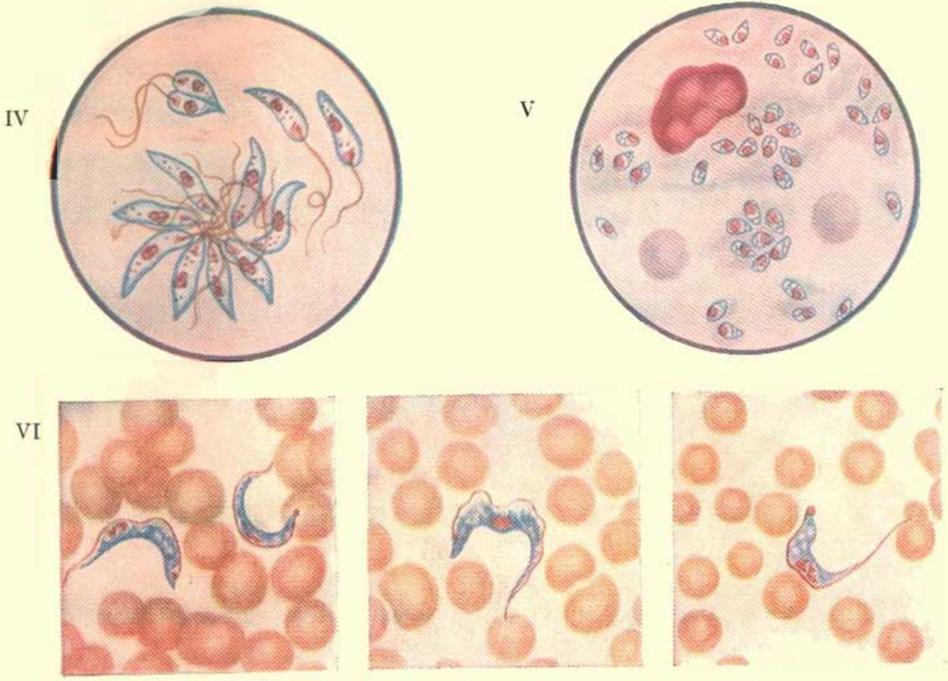


Fig. 143. (continuación)

IV — Leishmanias en los órganos; V — Leishmanias en un cultivo; VI — Tripanosomas

Patogenesis y enfermedad humana. La tripanosomiasis es una enfermedad transmisible. Su transmisión se efectúa a través de la picaduras de la mosca tsetsé. En los casos de infección por los tripanosomas, se origina la enfermedad africana del sueño, que se caracteriza por caquexia, anemia, fiebre, edema cerebral, leptomeningiti crónica, derrames sanguíneos y trastornos renales. El curso de la enfermedad es crónico, prolongándose durante meses y años; los accesos febriles se alternan con períodos de aparente curación. Más tard aparece un estado de depresión, se desarrolla una letargia progresiva se intensifica la somnolencia y el enfermo cae en un estado comatoso La cantidad de parásitos que se encuentran en la sangre es poco importante; los tripanosomas se encuentran en los tejidos, particularmente, en los músculos y en el líquido cefalorraquídeo. La enfermedad, con mucha frecuencia, termina letalmente. Esta se conoce en l costa occidental de Africa desde el año 1800. En la URSS no exist ni puede existir esta enfermedad, ya que en la fauna del país no s encuentran los transmisores de la misma.

Inmunidad. Cuando se ha padecido esta enfermedad se genera en la sangre anticuerpos: tripanolisinas, trombocitobarinas (fenómeno de sobrecarga de Rickenberg-Brusin), anticuerpos fijadores d complemento y otros. Tampoco se excluye el papel de la fagocitosis. La inmunidad es poco intensa e insuficientemente específica, teniendo una duración poco prolongada.

Diagnóstico de laboratorio. Este se efectúa mediante: 1) el exámen microscópico de la sangre, en gota gruesa (durante el períod de los accesos febriles) y del material, obtenido por punción, de lo ganglios linfáticos, que están aumentados de tamaño; 2) la investigación, durante el estadio letárgico, del líquido cefalorraquídeo, e el que se encuentra un aumento de las proteínas y de los elemento celulares, los linfocitos, y, a veces, la presencia de tripanosomas.

Tratamiento. El tratamiento se lleva a cabo con atripol (germanina), isotianato de pentamidina (compuesto orgánico, aromático, diamínico). En el segundo período de la enfermedad se hace un tratamiento en forma de 2-3 ciclos, con preparados de arsénico (triparsamida, arsobal) inyectados intravenosamente.

Profilaxis. La profilaxis se realiza poniendo en práctica todo un complejo de medidas (descubrimiento y tratamiento de los enfermos, protección de la población contra las picaduras de la mosca tsetsé, Glossina palpalis), el empleo de repelentes (dimetilftalato y otros), la exterminación de las moscas, transmisoras de la enfermedad, y la prescripción de tratamiento profiláctico, consistente en la inyección de atripol a las personas sanas.

Los tripanosomas infectan al ganado vacuno y a los animales herbívoros salvajes, que sirven de reservorios del agente infeccioso.

El agente etiológico de la tripanosomiasis americana o brasileña o enfermedad de Chagas (Schizotrypanum cruzi) fue descubierto en 1909 por C. Chagas en el Brasil. Esta enfermedad, que pertenece al grupo de las que poseen focos naturales, se transmite por medio de la picadura de diversas especies de chinches de la familia de las Triatomidae. Los reservorios naturales de esta enfermedad están constituidos por animales salvajes: el armadillo, el opossum, los roedores y los monos.

Los niños son especialmente susceptibles a la infección. En los menores de un año, la enfermedad, con mucha frecuencia, se termina letalmente al cabo de pocos días. En los niños mayores de un año no es raro que se observe un curso subagudo. En los adultos, la afección se acompaña de elevación de la temperatura, de edemas de la cara, de aumento de tamaño del tiroides, de los ganglios linfáticos, del bazo y del hígado. En la mayoría de las personas adultas la contaminación no conduce a la aparición evidente de la enfermedad. En los casos en que la infección sigue un curso crónico, se observan alteraciones de las glándulas de secreción interna: mixedema, coloración bronceada de la piel e infantilismo.

Los tripanosomas pueden encontrarse en la sangre periférica, pero la multiplicación del parásito tiene lugar, no en la sangre, sino en las células de los músculos estriados y del miocardio, así como en el sistema nervioso central.

Diagnóstico de laboratorio. Este se ejecuta: 1) mediante la investigación, durante el período agudo, de la sangre de los enfermos, en frotis o en gota gruesa; 2) inoculando cobayos con la sangre de los enfermos, de la que se inyectan 5-10 ml (con los tripanosomas se pueden inocular diferentes animales domésticos y salvajes).

Tratamiento. El tratamiento se hace administrando el preparado de quinolina Bayer 7.602 y el sulfato de arseno-benzol Bayer 9.736.

Profilaxis. La profilaxis consiste en la exterminación de las chinches, transmisoras del agente de la enfermedad, utilizando los preparados DDT y otros. En las zonas endémicas se lleva a cabo la quimioprofilaxis con preparados de isetionato de pentamidina.

LEISHMANIAS

Las leishmanias pertenecen a la clase de los flagelados, la familia de las Trypanosomidae. El agente causante de la leishmaniosis cutánea fue descubierto en 1898 por P. Borovski, cuando estudiaba la úlcera de Pendeh en Turkestán. En 1903, W. Leishman y Ch. Donovan, describieron el agente del kala-azar, la enfermedad negra de la India.

Se diferencian dos formas fundamentales de leishmaniosis: a) la leishmaniosis cutánea y b) la leishmaniosis de los órganos internos (leishmaniosis visceral o kala-azar).

Agente etiológico de la leishmaniosis cutánea

Morfología. Las leishmanias (Leishmania tropica) se presenta en los tejidos afectados (en las células) con el aspecto de formaciones esféricas u ovaladas; las formas tisulares son inmóviles. La superficie del cuerpo del parásito está cubierta por una fina membrana. El parásito tiene una longitud de 2 a 6 micras y un grosor de 2 a 3 micras (fig. 143, IV). En el citoplasma se encuentran una o varias vacuolas, un núcleo grande, redondo u oval, y otro más pequeño (el blefaroplasto o quinetoplasto), que es un corpúsculo pequeño, de forma bastonada o redonda, del que parte el flagelo. Cuando se practica la tinción por el método de Romanovski-Giemsa, el citoplasma se colorea en tono azul celeste, el núcleo en rojo vivo y el blefaroplasto en rojo oscuro. En el organismo de los invertebrados (mosquitos) y en los cultivos se desarrollan formas leptomonádicas (flageladas) (fig. 143, V), aumentando las dimensiones de los parásitos hasta 20 micras en longitud y tres micras en grosor.

Cultivo. Las leishmanias se cultivan en agar con sangre desfibrinada de conejo (medio NNN), en el que se multiplica a la temperatura de 18-22° C, disponiéndose en forma de rosetas.

Patogenicidad para los animales. Como fuente de la infección y reservorio del agente etiológico de la leishmaniosis cutánea rural actúan los gerbillinos, los citilos y otros roedores de las zonas desérticas; la leishmaniosis cutánea americana se caracteriza por tener focos naturales y hallarse extendida entre los animales salvajes. El reservorio del agente de la leishmaniosis visceral está constituido por las personas, los perros y los gatos; como fuentes de la enfermedad actúan las personas enfermas, que tienen tanto formas evidentes, como asintomáticas de infección, así como los animales infectados de leishmaniosis. Cuando se lleva a cabo la inoculación experimental, que no siempre tiene éxito, pueden enfermar los monos, los perros, los ratones, los hámsters, los gerbillinos, los citilos, las ardillas, los gatos, los conejos y los cobayos. Los parásitos provocan una infección generalizada y se les encuentra en el bazo, en el hígado y en la médula ósea.

Patogénesis y enfermedad humana. En la URSS (en el Asia Central y en la Transcaucasia) se observan dos formas de leishmaniosis cutánea.

La forma seca (úlcera de Ashjabad, leishmaniosis de ulceración tardía) la produce la Leishmania tropica, var. minor.

El período de incubación es largo (hasta de 5 meses y más). En la piel del rostro, del cuello, de los brazos y de las piernas aparece una pequeña mancha de color rojo cobrizo, que paulatinamente se transforma en un nódulo, que sigue aumentando de tamaño; en su cúspide se desarrolla una necrosis de los tejidos; el nódulo cutáneo, compacto, se cubre de una costra de color pardo, rojizo, que, cuando se arranca, deja al descubierto una superficie ulcerada, cubierta de un tejido de granulación laxo, que contiene gran cantidad de leishmanias. La enfermedad se prolonga alrededor de un año ("anuaria").

La fuente y el reservorio de la forma seca o antroponósica de leishmaniosis (forma urbana) están constituidos por las personas enfermas y los perros domésticos. La contaminación se verifica por un intermediario transmisor, un mosquito del género Phlebotomus.

La forma húmeda (úlcera de Pendeh, leishmaniosis de necrotización aguda) la provoca la Leishmania tropica, var. major. Esta enfermedad se caracteriza por tener un período de incubación relativamente corto (de 1-2 semanas a $1^1/_2$-2 meses), por presentar pápulas edematosas, con úlceras de bordes friables y contornos irregulares. Alrededor del leishmanioma se forman tubérculos, a consecuencia de la diseminación del parásito. La cicatrización se inicia a los 3-6 meses. Cuando las leishmanias penetran en las vías linfáticas, se produce una linfangitis y, más raramente, linfadenitis regionales.

Como fuente y reservorio del agente de la forma húmeda o zoonósica (rural) de leishmaniosis cutánea actúan los roedores salvajes, que viven en madrigueras (gerbillinos, citilos). La enfermedad se observa en Turkmenistán y Uzbekistán. Los transmisores de la infección son los mosquitos del género Phlebotomus.

Inmunidad. Cuando se ha padecido la enfermedad, queda una inmunidad que dura algunos años. Las personas que han sufrido leishmaniosis cutánea del tipo rural adquieren también inmunidad con respecto a la leishmaniosis de tipo urbano, lo que demuestra la proximidad antigénica de estos tipos de infección, que provocan una inmunidad cruzada. Estos datos fueron utilizados para la profilaxis específica de la leishmaniosis cutánea. La vacuna consiste en un cultivo vivo de leishmanias del tipo rural y se inyecta una sola vez, intracutáneamente.

El diagnóstico de laboratorio consiste en lo siguiente: 1) el descubrimiento de las leishmanias en el tejido de granulación y 2) su siembra en agar con sangre desfibrinada.

Para el tratamiento se emplea acridina, en forma de inyecciones, en el espesor de la pápula. Además de esto, se utilizan pomadas desinfectantes (de protargol y de rivanol). En los casos de ulceración del leishmanioma, para impedir el desarrollo de infecciones secundarias, se prescriben preparados antibacterianos (norsulfasol o penicilina).

Profilaxis. Para la lucha contra la leishmaniosis cutánea se adoptan medidas generales (diagnóstico precoz, exterminación de los perros enfermos de leishmaniosis, de los roedores y de los mosquitos, aplicación de la vacuna de Latyshev). A las personas, que llegan al foco de leishmaniosis, se les inyecta cultivo vivo de leishmanias en la parte superior del muslo o del brazo. La vacuna provoca una firme inmunidad.

Una variedad de leishmaniosis cutánea es la leishmaniosis mucocutánea (espundia), que se caracteriza por poseer focos naturales. Se le encuentra en Méjico, en América Central y en todos los países de América del Sur, a excepción de Chile. La infección la provoca la L. brasiliensis, siendo su transmisor el mosquito Phlebotomus intermedius. Otra variedad es la leishmaniosis sudanesa o nodular, cuyo agente etiológico es la L. nilótica. La enfermedad se trata con preparados de antimonio. En los casos en que se presenten complicaciones bacterianas se prescriben antibióticos y sulfamidas. La profilaxis se realiza adoptando medidas para la exterminación de los mosquitos y para la defensa contra sus picaduras. No se emplea la vacunación.

Agente etiológico de la leishmaniosis visceral

La enfermedad (kala-azar) la produce la Leishmania donovani. Su período de incubación oscila entre algunas semanas y hasta 2-3 meses; después de este tiempo aparece fiebre, con remisiones prolongadas, hasta que se establece una temperatura constante, moderadamente elevada; aparece esplenomegalia y hepatomegalia, una anemia progresiva, a veces, ulceraciones intestinales, lesiones bronquiales y pulmonares, edemas y derrames sanguíneos en los órganos internos, en las mucosas y en la piel. La piel se oscurece ("fibre negra"). El curso del kala-azar es crónico, prolongándose la enfermedad muchos años y mostrando una letalidad del 70-80%.

En calidad de reservorios de la infección actúan el hombre y los animales domésticos (perros y gatos). La fuente de la enfermedad la constituyen las personas enfermas, que padecen formas evidentes o latentes de leishmaniosis, así como también los animales caseros infectados. La leishmaniosis visceral posee también focos naturales. Se la observa en la India, en la China, en el Africa Central, en el Asia Central y en Transcaucasia. Se transmite por la picadura de los mosquitos.

Ch. Nicolle describió en Túnez una enfermedad infantil que sigue un curso semejante al del kala-azar, a cuyo agente etiológico le dio el nombre de L. infantum; esta leishmania es, por lo visto, una variedad de la L. donovani.

Después de la curación de la enfermedad queda una inmunidad bastante estable. No se han observado casos en que haya repetido la infección.

El diagnóstico de laboratorio consiste en lo siguiente:

1) la investigación de la médula ósea de los enfermos, de los que se obtiene mediante punción esternal; en algunos casos, se hace también la *punción del hígado y de los ganglios linfáticos.* Con el material obtenido por punción, se hacen frotis, que se tiñen por el método de Romanovski-Giemsa.

2) Con el material obtenido por punción, se practican siembras en agar con sangre desfibrinada.

El método más asequible y eficaz es el del examen de los frotis.

Para el tratamiento se emplean la solusurmina y el neoestibosán.

La profilaxis consiste en la adopción de las siguientes medidas: hacer el diagnóstico precoz, el tratamiento oportuno, la lucha contra los roedores y la exterminación de los mosquitos y de los perros enfermos de leishmaniosis.

LAMBLIAS Y TRICHOMONAS

Agente etiológico de la lambliosis

La Lamblia intestinalis, que fue descubierta en 1859 por D. Lambl, pertenece a la clase de los flagelados y a la familia de las Hexamitidae.

Morfología. Las lamblias son organismos monocelulares en forma de pera, simétricos por ambos lados, con su extremo posterior alargado y dos núcleos, dispuestos simétricamente. El cuerpo del parásito tiene una longitud de 10 a 18 micras y un grosor de 8 a 10 micras. En el extremo romo de la lamblia existe una depresión, en forma de disco, que es una especie de ventosa, con ayuda de la cual, la lamblia se fija a la superficie del epitelio intestinal. A lo largo de la línea media del cuerpo del parásito pasan dos filamentos de sostén. Los movimientos son ejecutados con ayuda de cuatro pares de flagelos (fig. 144). Los parásitos forman quistes de forma oval, cuyas dimensiones varían entre 10 y 14 micras de longitud y de 7,5 a 9 micras de grosor, poseyendo cuatro núcleos.

Cultivo. En el transcurso de más de 100 años no se había conseguido cultivar las lamblias. En la actualidad se cultivan en medios que contienen extractos de hongos levuriformes, especialmente de Candida.

Patogenicidad para los animales. Las lamblias se han encontrado en los roedores sinántropos, en los perros, en los gatos, en las ovejas, en las cabras, en los caballos, en el ganado vacuno y en otros animales. No obstante, estas lamblias no resultaron ser idénticas a las lamblias humanas.

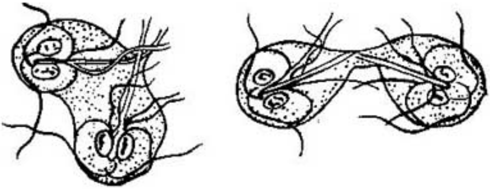


Fig. 144. Lamblias en estadio de división

Patogénesis y enfermedad humana. La fuente de contagio la constituye el hombre, que, junto con sus excrementos, elimina los quistes. Al llegar estos últimos al intestino, se disuelve su cubierta quitínica. Las formas vegetativas de lamblias se reproducen en el intestino delgado, introduciéndose en el duodeno y en la vesícula biliar. Los procesos inflamatorios de la mucosa, que se produce en los casos de disentería, las invasiones helmínticas y, también, la presencia de una flora micoide en el intestino, crean condiciones favorables para el desarrollo de las lamblias. Se afectan el intestino (inflamación crónica del duodeno y enterocolitis) y el hígado. Se producen trastornos dispépticos (vómitos, pirosis e hipoacidez), agotamiento general y, con bastante frecuencia, colecistitis y hepatitis.

Inmunidad. La inmunidad no está estudiada. Tampoco se tienen datos acerca de la inmunidad postinfecciosa.

Diagnóstico de laboratorio. Este consiste en la investigación microscópica del contenido duodenal y de las heces.

Tratamiento. Para el tratamiento se emplea la acridina, que se prescribe en forma de solución para la práctica de lavados del duodeno y también para tomar por vía bucal. En los casos de infección mixta, se recomienda hacer un tratamiento combinado, teniendo en cuenta el carácter de la asociación parasitocenósica (deshelmintización, preparados antidisentéricos).

Con motivo de haberse puesto en evidencia un nuevo miembro de la parasitocenosis (la flora micoide), se han introducido en el tratamiento, junto a la acridina, preparados antifúngicos (nistatina y otros), que actúan con éxito contra los hongos y crean condiciones desfavorables para la actividad vital de las lamblias. Los antibióticos (penicilina, tetraciclina y otros) no actúan sobre las lamblias e incluso, con frecuencia, favorecen su desarrollo.

La profilaxis de la lambliosis se lleva a cabo de la misma manera que se hace para luchar contra las infecciones intestinales.

Trichomonas patógenas

En el organismo humano parasitan tres especies de trichomonas de cuatro flagelos, que pertenecen a la clase de los flagelados y a la familia de las Trichomonadidae.

La Trichomonas vaginalis fue descubierta por A. Donne en 1836. Sus dimensiones varían entre 20 y 36 micras. Posee una membrana ondulada, que está unida a una delgada fibrilla. Esta especie de trichomona vive en los segmentos inferiores del aparato genital y alcanza su máximo desarrollo a la edad de 18 a 45 años.

La Trichomonas intestinales fue descubierta en 1860 por C. Davaine. El parásito tiene unas dimensiones entre 10 y 17 micras y posee una larga membrana muy ondulada (fig. 145), que sale lejos del extremo del cuerpo del parásito, bajo la forma de un flagelo libre. Este protozoo habita en el intestino grueso del hombre.

La Trichomonas buccalis fue descubierta en 1773 por O. Müller. Su membrana ondulada es corta y la fibrilla terminal difícil de distinguir. El parásito tiene unas dimensiones entre 10 y 17 micras. Se la encuentra, fundamentalmente, en la boca de las personas de edad avanzada, que tienen los dientes en mal estado, que padecen de paradentosis, etc.

La trichomoniasis se manifiesta en los hombres bajo la forma de una uretritis aguda, subaguda o crónica. Se ha comprobado que el hombre puede transmitir la trichomoniasis a la mujer sana.

En el proceso de desarrollo de la enfermedad infecciosa desaparecen de la vagina las bacterias ácido-lácticas de Döderlein, pero se conservan, y se desarrollan más tarde, los estafilococos, los estreptococos, los enterococos, la E. coli, ciertos anaerobios, los vibriones vaginales, las espiroquetas, las corinebacterias y otros microorganis-

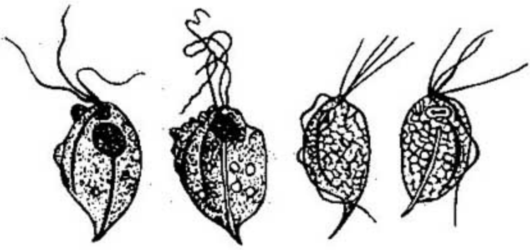


Fig. 145. Trichomonas intestinales

mos. A consecuencia de tal simbiosis de las trichomonas con las bacterias, se desarrolla el proceso patológico.

El contagio tiene lugar por vía genital y también a través de los objetos de aseo, esponjas, retretes, bideles, etc.

La trichomoniasis intestinal se transmite a través de las heces. La fuente de la infección la constituyen las personas enfermas y los portadores de trichomonas.

Para llevar a cabo el diagnóstico de laboratorio se hacen dos frotis de la secreción vaginal, del cuello del útero y de la uretra; uno de los frotis se tiñe por el método de Romanovski-Giemsa y el otro por el de Gram. En los frotis coloreados se puede observar la totalidad de la biocenosis microbiana. La movilidad del parásito se determina en los preparados nativos. Para el cultivo de las trichomonas se practican siembras en caldo de carne peptonado con un pH de 6,0, al que se ha adicionado 0,1% de glucosa, 10% de sueroequino o humano, 300 UI de penicilina y 200 UI de estreptomicina por mililitro de medio de cultivo. Después de sembrados, los cultivos se mantienen a 36° C de temperatura durante 3-6 días, pasados los cuales se investiga la presencia de tricomonas en el sedimento.

Para el tratamiento se emplea tricomonacida, osarsol, aminarsona, yatrén, sulfazina y ácido bórico. En los hombres, las uretritis trichomoniásicas se tratan con carbasona o triflocida.

La profilaxis es la misma que la se emplea para la lucha contra las enfermedades venéreas.

TOXOPLASMAS PATOGENOS

El agente etiológico de la toxoplasmosis, el Toxoplasma gondii, fue aislado del roedor Stenodactilis gondii en 1908, por Ch. Nicolle y L. Manceaux, en Argelia. En los años subsiguientes, este parásito se encontró en diferentes especies de animales domésticos y salvajes. Pertenece a la clase de los flagelados y se asemeja a las leishmanias.

Morfología. El Toxoplasma gondii tiene forma de media luna, de una pera o de un óvalo, teniendo, a veces, sus extremidades agudizadas. Su longitud es de 4-7 micras y tiene un grosor de 2-4 micras, aunque se encuentran individuos más grandes, cuya longitud llega a 10-12 micras y su grosor hasta 5 micras (fig. 146). Con ayuda del microscopio electrónico se ha demostrado la presencia, en la superficie del organismo de los toxoplasmas, de fibrillas muy delicadas. Los toxoplasmas son móviles, poseyendo movimientos de deslizamiento y giratorios, a pesar de que en ellos no se han encotrado flagelos.

Los toxoplasmas se tiñen bien por el método de Romanovski-Giemsa; el citoplasma toma un color azul celeste y el núcleo, un color

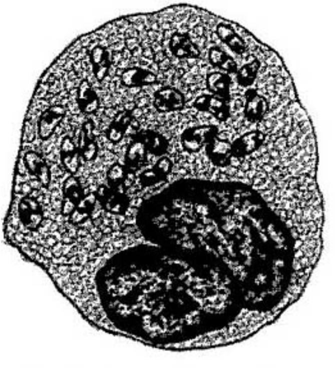


Fig. 146. Toxoplasmas, fagocitados por una célula

rojo rubí. Estos parásitos se multiplican por división longitudinal y se encuentran libres o en el interior de diversas células del sistema histiofagocitario, del sistema nervioso, del hígado, de la placenta y de otros tejidos. En el proceso de su reproducción, en el interior de las células se forman acúmulos de toxoplasmas jóvenes (seudoquistes), que llenan el citoplasma de las células del organismo parasitado, hasta destruirlas finalmente. Los toxoplasmas no parasitan los eritrocitos. Tampoco se ha observado en ellos procesos de esquizogonia, aunque esta cuestión no esté aún completamente resuelta.

Cultivo. Los toxoplasmas se cultivan en embriones de pollo en desarrollo. Por lo común, se inyecta una gota de exudado peritoneal de ratones, inoculados de toxoplasmas, en el embrión de pollo; los embriones infectados mueren al cabo de 5 ó 6 días. También se pueden cultivar los toxoplasmas en cultivos especiales de tejidos. Se obtienen buenos resultados cultivándolos en tubos giratorios, que contienen tejidos de embriones de ratones o humanos. Para el cultivo de los toxoplasmas se emplean animales de laboratorio: cobayos, ratones, conejos, citilos y hámsters.

Resistencia. Los toxoplasmas son organismos poco resistentes a la influencia de los factores del medio externo (temperaturas elevadas, desecación e irradiaciones), así como a la de las substancias desinfectantes. Unicamente se conservan durante mucho tiempo en el organismo de los animales domésticos y salvajes, así como en los artrópodos. A bajas temperaturas, los toxoplasmas se conservan vivos desde algunos minutos hasta algunos días; calentándolos a la temperatura de 45-60° C sucumben en el plazo de 5 a 15 minutos.

Patogenicidad para los animales. Los toxoplasmas son patógenos para muchos animales domésticos y salvajes, incluyendo las aves. Se les ha encontrado en los perros, gatos, cerdos, ovejas, conejos, cobayos, liebres, citilos, ratas, ratones domésticos, ratones de campo, monos e incluso en algunas aves (palomas, gallinas, urogallos). Se supone que las garrapatas rojas del género Trombícula pueden servir de reservorios de los toxoplasmas patógenos. En los animales domésticos la enfermedad se manifiesta por la aparición de fiebre, alteraciones respiratorias, diarreas, trastornos del sistema nervioso central, partos prematuros, abortos y esterilidad. En la autopsia de los animales que sucumben se encuentran neumonías, úlceras intestinales, focos necróticos en el hígado, aumento de tamaño de los ganglios linfáticos y exudados.

Patogénesis y enfermedad humana. La toxoplasmosis es una afección muy extendida, encontrándola en todos los países del mundo. El hombre se contagia de los perros, sobre todo de los que se mantienen en vivarios, de los gatos, de las ovejas y de otros animales.

El contagio puede realizarse por vía digestiva y respiratoria; el agente puede penetrar a través de las mucosas (conjuntival, vaginal, bucal). También puede tener lugar la contaminación por intermedio de los alimentos y del agua, que no han sido sometidos suficientemente al tratamiento térmico, así como por picaduras de artrópodos (garrapatas y piojos de los vestidos). Los individuos enfermos no tienen una importancia esencial para la propagación de la enfermedad entre otras personas, a excepción del feto, por parte de la madre, a través de la placenta.

La toxoplasmosis puede ser congénita y adquirida. Se consideran como síntomas característicos de la toxoplasmosis congénita la hidro o microcefalia, la presencia de focos de calcificación en el encéfalo, la perturbación de los órganos de la vista (coriorretinitis), la cirrosis hepática, la esplenomegalia, la neumonía, la enterocolitis, la nefritis, la hepatitis y las temperaturas elevadas (39-40° C) o subfebriles. En los niños, que sobreviven a la enfermedad, quedan perturbaciones irreversibles del sistema nervioso central, de los órganos internos y del esqueleto, lo que condiciona la existencia de profundos trastornos del estado físico y síquico y puede conducir a la oligofrenia, la esquizofrenia, la epilepsía, el idiotismo, etc. En casos de toxoplasmosis asintomática de la madre, se contagia el feto, lo que da lugar a abortos y al nacimiento de niños muertos.

El mecanismo más frecuente de contagio es la vía bucal, por intermedio de los alimentos, como consecuencia del consumo de carne, leche, productos lácteos, etc., procedentes de animales enfermos de toxoplasmosis, de huevos crudos, procedentes de aves enfermas, y también por beber agua contaminada por animales enfermos.

En algunos casos, los toxoplasmas pueden introducirse en el organismo de las personas y de los animales a consecuencia de la picadura de artrópodos hematófagos, que son los transmisores mecánicos. El contagio puede también producirse por gotitas aéreas, así como a través de los tegumentos cutáneos y de las mucosas lesionados. Se han descrito casos de contagio de empleados de laboratorio, de comadronas, de ginecólogos y de cirujanos, que han tenido contacto con sangre de los enfermos o con material contaminado.

La enfermedad puede seguir un curso asintomático, leve o grave, según el estado inmunobiológico de la persona infectada y la cantidad de gérmenes infectantes. En los casos en que tienen lugar infecciones repetidas, se produce una sensibilización y una alergia específica, que subsiste durante bastante tiempo después de la curación.

En las personas adultas, la toxoplasmosis se manifiesta por la aparición de una erupción maculopapulosa, que cubre todo el cuerpo, a excepción de las palmas de las manos, de las plantas de los pies y del cuero cabelludo. Se observa, con bastante frecuencia, neumonía, enterocolitis, nefritis, hepatitis y temperatura subfebril o elevada. En muchos enfermos aparecen afecciones oculares (corioiditis, periflebitis de los vasos retinianos, neuritis del nervio óptico y otras). La enfermedad se caracteriza por una gran variedad de formas clínicas. Las formas latentes se ponen de manifiesto, únicamente, mediante las reacciones serológicas. Con bastante frecuencia, la enfermedad transcurre en forma crónica, con manifestaciones alérgicas. Los anticuerpos, que se generan en el organismo, son insuficientes para luchar eficazmente contra el agente etiológico de la enfermedad.

Diagnóstico de laboratorio. Este consiste en lo siguiente:

1) La investigación microscópica de la presencia de los toxoplasmas en los líquidos u órganos de las personas y de los animales enfermos. Del sedimento del líquido cefalorraquídeo o pleural, obtenido por centrifugación, se hacen frotis, que se tiñen por el método de Romanovski-Giemsa. En los casos de neumonía se investigan los esputos. En algunos casos se procede a practicar la bacterioscopia de la médula ósea y de los ganglios linfáticos, obtenidos por biopsias. De los materiales cadavéricos se investigan, tanto los líquidos, como los tejidos (hígados, encéfalo y médula, bazo, pulmones y otros órganos).

2) Las pruebas biológicas para la investigación de la toxoplasmosis consisten en la inyección de sangre, líquido cefalorraquídeo, humor acuoso del ojo, emulsiones de trozos de tejidos, en el encéfalo o en el peritoneo de animales susceptibles, como los ratones, las ratas blancas, los cobayos, los conejos, los hámsters o las palomas. Los animales infectados enferman, por lo general, de forma aguda; los ratones mueren al cabo de 7-10 días. A partir del 3-4° día se acumula, en la cavidad peritoneal, gran cantidad de exudado y de toxoplasmas. Los parásitos se encuentran en diferentes órganos y en el cerebro. Cuando la inoculación da resultados negativos, se repiten los pases 3 ó 4 veces. Los ratones inoculados se mantienen en observación durante 2 semanas y los cobayos, durante 6.

3) La reacción serológica de Sabin-Feldman consiste en que, bajo

la influencia de los anticuerpos, presentes en el suero de los enfermos, los toxoplasmas pierden su capacidad de teñirse con el azul de metileno. En el suero que se investiga se agregan toxoplasmas, obtenidos del exudado peritoneal de ratones infectados (3 ó 4 días después de su inoculación), se colocan los tubos en baño de María, a la temperatura de 37-56°C durante 30-60 minutos y, pasado este período de tiempo, se agrega una solución de azul de metileno (con un pH de 11,0). Si el suero contiene anticuerpos específicos, el citoplasma de los parásitos no se tiñe, mientras que el control (en el que se utiliza suero de persona sana) se tiñe de color azul. La reacción se considera positiva, si queda un 50% de los parásitos sin teñir en los tubos en que se ha agregado suero a la dilución del 1:4-1:64.

4. La reacción de fijación del complemento se ejecuta por el método generalmente aceptado. En calidad de antígeno se utilizan toxoplasmas, obtenidos de embriones de pollo o de pato o, del exudado peritoneal de ratones infectados. La reacción suele ser positiva, preferentemente, en los estadios avanzados de la enfermedad.

5. La prueba intracutánea se practica siguiendo la técnica de la prueba tuberculínica de Mantoux. El resultado se anota después de 48 horas; el eritema debe alcanzar dimensiones,que estén dentro de los límites de 10 x 10 mm. La prueba no debe practicarse a los niños menores de 2 años, ni a las personas debilitadas, que tienen una piel fláccida ni a los ancianos, ya que en todos ellos suele dar un resultado negativo. Además, se practica la hemaglutinación con eritrocitos de carnero sensibilizados (sobrecargados) con antígeno toxoplasmósico, y anticuerpos del suero del enfermo que se investiga.

Tratamiento. Se utilizan los preparados del grupo de las sulfamidas (sulfodimezina), cloridina, análoga a la daraprima. La prescripción de los preparados sulfamídicos se recomienda hacerla en combinación con la cloridina, de acuerdo con las intrucciones para el tratamiento de la toxoplasmosis.

Profilaxis. Todo el conjunto de las medidas preventivas debe llevarse a cabo de acuerdo con los médicos veterinarios. En los casos en que la infeccion de toxoplasmosis haya tenido lugar en zonas de focos naturales de la misma, debe procederse a la exterminación de los animales salvajes, hacerse el descubrimiento de los animales domésticos enfermos o portadores, para aislarlos y tratarlos consecutivamente. Para hacer el diagnóstico en los animales se emplean los métodos de laboratorio: la reacción de fijación del complemento, las pruebas alérgicas y el aislamiento del agente etiológico de los órganos internos, de los ganglios linfáticos y de otros materiales patológicos. Los más peligrosos son los perros y los gatos vagabundos, que se deben exterminar.

La carne de los animales enfermos, sospechosos de padecer toxoplasmosis, debe someterse a un cuidadoso tratamiento térmico, la leche debe hervirse y los huevos coserse durante 5 minutos. En los lugares en que existan casos de enfermos de toxoplasmosis hay que llevar a cabo la desratización sistemática. Los cadáveres de los animales domésticos o salvajes, que hayan muerto de toxoplasmosis, deben rociarse con petróleo u otras substancias desinfectantes y enterrarlos a una profundidad no menor de 1,5 metros, en cementerios especiales destinados al ganado.

Entre la población hay que llevar a cabo una propaganda de instrucción sanitaria, explicando las reglas de higiene personal (lavado de las manos antes de comer y después de haber estado en contacto con animales o con productos de origen animal, prohibir el consumo, para la alimentación, de carne y sus productos, sobre todo, del hígado, si no están bien cocidos, etc.).

Hay que prestar una especial atención a la prevención de las infecciones de carácter profesional, tales como los empleados del servicio veterinario, de los mataderos de la industria de productos de la carne, de las granjas ganaderas, de las fábricas de transformación de los desechos, los ordeñadores, los cazadores de animales salvajes, con fines industriales, y los empleados de laboratorio. Todos los individuos, que se dedican a las citadas profesiones, deben ser examinados periódicamente y, en el caso en que se descubra entre ellos algún enfermo, proceder a su tratamiento.

Para la profilaxis de la toxoplasmosis congénita, deben someterse a una investigación de laboratorio todas las mujeres que hayan sufrido abortos espontáneos, partos prematuros o que hayan dado a luz niños muertos o monstruosos. En todos los casos, en que se haya hecho el diagnóstico de la enfermedad, hay que practicar un ciclo completo de tratamiento.

AGENTE ETIOLOGICO DE LA AMIBIASIS

El parásito causante de la amibiasis, la Entamoeba histolytica, fue descubierto en 1875 por F. Lesh y estudiado detenidamente en 1903 por F. Schaudinn, quien diferenció dos especies de amibas: la Entamoeba histolytica y la Entamoeba coli, que pertenecen a la clase de las Sarcodinas, familia de las Entamoebidae.

Morfología. En el organismo humano, la Entamoeba histolytica se encuentra en tres formas:

1) la forma vegetativa, grande, tisular, que se alimenta de eritrocitos y no se enquista: es la Entamoeba histolytica, forma magna;

2) la forma vegetativa, pequeña, comensal, que se enquista y habita en la luz del intestino grueso: es la Entamoeba histolytica, forma minuta;

3) las que forman las Entamoebas pequeñas.

Bajo la influencia de diversos factores (disminución de la resistencia del organismo humano, a consecuencia del padecimiento de diferentes enfermedades, intoxicaciones, recalentamiento, agotamiento, traumatismos o heridas) la Entamoeba histolytica penetra en los tejidos del intestino grueso, provocando profundas alteraciones. La Entamoeba segrega substancias proteolíticas, que provocan la lisis de las células y los tejidos, aumentando de tamaño, hasta llegar a alcanzar la dimensión de 30-50 micras (por término medio 23 micras), adquiriendo la capacidad de fagocitar eritrocitos. Esta forma vegetativa ha recibido la denominación de tisular. Es la Entamoeba histolytica, forma magna. Corrientemente, se le puede encontrar en las deposiciones sanguinolentas y mucosas de los enfermos de amebiasis. El ectoplasma de este parásito es transparente y su endoplasma, granuloso.

La forma fundamental del agente de la amebiasis es la Entamoeba histolytica forma minuta, cuyas dimensiones se encuentran entre 12 y 25 micras. Su núcleo es de forma esférica, de un diámetro de 3 a 7 micras, poseyendo una cromatina regularmente dispuesta bajo la membrana nuclear, en forma de menudos granos. En el endoplasma se encuentran pequeñas cantidades de bacterias fagocitadas. El ectoplasma está débilmente desarrollado, acumulándose en los seudopodos, mostrando una movilidad reducida. Las amibas viven en el parte superior del intestino grueso del hombre sano y se las denomina transparentes, cavitarias y comensales. La forma transparente va a parar, junto con las masas fecales, hasta las porciones inferiores del intestino grueso, en las que son desfavorables las condiciones para la existencia de la forma vegetativa (modificación del pH del medio, a consecuencia de la deshidratación y de la aparición de procesos de putrefacción). La forma transparente se transforma, al comienzo, en estadio prequístico, para convertirse, después, en quiste.

Los quistes tienen forma esférica y un diámetro entre 8 y 16 micras, poseen una cubierta de paredes finas, con doble contorno. Los quistes maduros contienen 4 núcleos de la misma estructura que los que existen en las formas vegetativas. Los quistes inmaduros poseen uno, dos y, a veces, hasta tres núcleos. Los quistes se eliminan, junto con los excrementos, durante mucho tiempo y, en algunas ocasiones, durante toda la vida. Con los alimentos o con el agua, los quistes pueden ir a parar de nuevo al organismo humano, en cuyo intestino se convierten en formas transparentes, terminándose así el ciclo vital del desarrollo de la Entamoeba histolytica.

En el intestino del hombre habitan algunas amibas, que no son patógenas, tales como la Entamoeba coli, que es algo más grande que la Entamoeba histolytica; su citoplasma tiene aspecto granuloso y en las vacuolas se encuentran bacterias, leucocitos, partículas de alimentos y glucógeno,pero no hay nunca eritrocitos. Estas amebas sólo muy raras veces tienen seudópodos y sus quistes son de mayores dimensiones, albergando 8 núcleos (fig. 147).

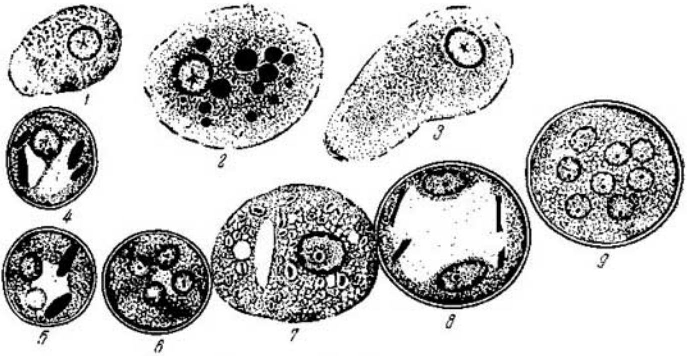


Fig. 147. Entamoeba histolytica (1-6) y Entamoeba coli (7-9):

1 — forma transparente comensal; 2 — forma tisular con eritrocitos fagocitados; 3 — forma tisular sin eritrocitos; 4 — 6 — quistes de uno, dos y cuatro núcleos; 7 — forma vegetativa; 8 — 9 — quistes de dos y de ocho núcleos

Cultivo. El agente etiológico de la amibiasis se cultiva en el medio de Pavlova (500 ml de agua destilada, en los que se disuelven 4,5 g de NaCl, 0,3 g de Na_2HPO_4 y 0,5 g de KH_2PO_4; la solución se distribuye en tubos de ensayo, en cada uno de los cuales se pone 9,5 ml, para agregar después, en cada tubo, 0,5 ml de suero equino y una pizca de almidón).

Patogenicidad para los animales. Cuando se inoculan, por el recto, gatos pequeños o perros, aparecen en este segmento del intestino lesiones disentéricas típicas, además de abscesos hepáticos (forma extraintestinal de amibiasis). Uno de los animales, en que se puede obtener uno de los mejores modelos de amibiasis, es la rata blanca.

Patogénesis y enfermedad humana. La infección se transmite a través de los quistes, que se encuentran en el agua y en los productos alimenticios contaminados con excrementos. La amibiasis se halla difundida, preferentemente, por las regiones meridionales, en las que el suministro del agua se efectúa por medio de acequias y en las que existe un bajo nivel de cultura sanitaria. La enfermedad está muy extendida en el Oriente Medio, en la India, en Indochina, en el Africa Septentrional y Central, en Indonesia, en América del Sur y en otros países.

La enfermedad sigue un curso crónico y se acompaña de lesiones del intestino grueso, preferentemente del ciego y del colon ascendente. Las deposiciones de los enfermos tienen el aspecto de jalea de frambuesa, homogéneamente impregnada de sangre.

El parásito se localiza en el intestino grueso y en el recto, en los que se produce un edema inflamatorio, con ulceraciones, necrosis de los tejidos vecinos y desintegración necrótica. Las amibas penetran en la mucosa, en las capas submucosas y musculares, en los vasos sanguíneos intestinales, llegando hasta el hígado a lo largo de las ramificaciones de la vena porta.

En calidad de complicaciones se observan abscesos y necrosis hepáticos y, a veces, abscesos pulmonares y cerebrales. En algunos casos, las amibas van a parar a la circulación mayor, en cuyo caso puede afactarse cualquier órgano.

En la patogénesis de la amibiasis desempeñan un importante papel diversas especies de bacterias, que, conjuntamente con las entamebas, condicionan el proceso patológico. Las investigaciones experimentales de la parasitocenosis han demostrado, que ciertas especies de estreptococos, neumococos y E. coli, cuando se inoculan a los animales de laboratorio, junto con la Entamoeba histolytica, condicionan una morbilidad más elevada y el desarrollo de las formas más graves de la enfermedad.

La patogénesis de la amibiasis no se ha dilucidado por completo hasta el momento presente. Se ha demostrado que la Entamoeba histolytica puede existir en la luz del intestino en calidad de comensal, sin provocar la enfermedad en el hombre, si la mucosa intestinal y el organismo, en su totalidad, se encuentran en estado normal. Como se ha demostrado, diversos factores favorecen la penetración del agente de la amibiasis en los tejidos. Gracias a la posesión de seudópodos, la Entamoeba histolytica tiene la capacidad de introducirse en los tejidos, a lo que contribuyen también las propiedades proteolíticas de un fermento citolítico, que destruye el epitelio intestinal. Además, la amiba produce una substancia tóxica, que posee propiedades citolíticas y fijadoras del complemento.

Inmunidad. Las personas poseen una inmunidad congénita relativa respecto de la amibiasis, como lo demuestra la amplia difusión de los portadores de quistes (que alcanza del 5 al 30% y aún más), sin que, ulteriormente, padezcan la enfermedad. Se supone que la resistencia está asociada a una inmunidad no estéril. Una gran importancia tiene la resistencia de los tejidos de las paredes intestinales y la capacidad del organismo para neutralizar la acción perniciosa de los miembros de la parasitocenosis. La inmunidad en la amibiasis es poco firme.

Diagnóstico de laboratorio. La investigación microscópica de las heces recientes del enfermo se efectúa utilizando la platina calentadora. En las heces se encuentran las Entamoebas histolyticas. Para investigar la presencia de quistes y de granos de glucógeno, se agrega a las heces una solución concentrada de Lugol (1 g de yodo, 2 g de yoduro potásico y 20 ml de agua destilada).

También se pueden descubrir las amibas patógenas mediante la investigación histológica de los tejidos (tinción con azul de metileno, safranina, hematoxilina-eosina y hematoxilina férrica).

La amebiasis experimental se puede obtener inoculando gatos pequeños o ratas blancas, en los que se origina un cuadro típico de la enfermedad.

Tratamiento. Se emplea clorhidrato de emetina, aminarsona, yatrén, clortetraciclina, oxitetraciclina, gramicidina, resotren (combinación química de cloroquina con yodhidroxiquinolina) y pirimicina. Se obtienen buenos resultados prescribiendo una mezcla de antibióticos,que se administran en cápsulas, per os (polimixina B, dihidroestreptomicina, neomicina y bacitracina), así como también con el tratamiento combinado de oxitetraciclina y yatrén. Para combatir la flora microbiana que agrava la amebiasis, se emplean preparados antibacterianos, como la gramicidina, la penicilina, la levomiceticetina o las sulfamidas.

Profilaxis. Todos los enfermos deben ser hospitalizados y sometidos a un riguroso tratamiento. La lucha contra la amibiasis se lleva a cabo recogiendo las inmundicias, combatiendo las moscas y protegiendo contra éstas los productos alimenticios y el agua, que también deben defenderse contra la contaminación con excrementos. Debe procederse a la investigación de los empleados de las industrias de la alimentación para descubrir los portadores de quistes de amibas. También es necesario elevar el nivel de cultura general de la población y mejorar sus hábitos higiénico-sanitarios.

PLASMODIOS DEL PALUDISMO

Los plasmodios del paludismo pertenecen a la clase de los esporozoos (I. Mechnikov, 1887),familia de las Plasmodidae, género Plasmodium, y poseen la capacidad de parasitar los eritrocitos y otras células de los vertebrados.

En 1879, V. Afanasiev y K. Vinogradov expusieron la hipótesis de que el paludismo es provocado por parásitos, que se encuentran en la sangre. En 1880, A. Laveran descubrió el agente etiológico de la forma cuartana del paludismo; en 1890, G. Grassi y R. Feletti describieron el de la forma terciana; en 1897, W. Welch el del paludismo tropical y en 1922, J. Stevens, el Plasmodium ovale, causante de una forma de fiebre terciana.

La estructura del agente etiológico del paludismo fue estudiada empleando un método de tinción, que fue elaborado en 1891 por D. Romanovski.

El papel que juega el mosquito en la epidemiología del paludismo de las aves fue demostrado por R. Ross en 1895 y en la epidemiología del paludismo humano por P. Manson, en 1898, a pesar de que los habitantes del Africa tropical conocían ya, desde hacía mucho tiempo, el papel que desempeñaban los mosquitos en la transmisión del paludismo.

Morfología de los plasmodios. *Los merozoitos* son las formas más jóvenes del parásito, que se originan como resultado de la división (merulación) de los esquizontos adultos. Los merozoitos tienen forma esférica u oval y son de pequeñas dimensiones (1-2 micras). Los merozoitos constan de citoplasma y un núcleo, careciendo de movimientos amiboides. Con el método de Romanovski-Giemsa, el citoplasma se tiñe de color azul celeste y el núcleo, en rojo. Los merozoitos penetran en los eritrocitos, dando origen a las formas asexuadas de parásitos. Después de la desaparición de los parásitos de la sangre, su existencia se mantiene únicamente en el caso en que se conserven en los tejidos. Aparte de esto, en los eritrocitos del organismo humano se originan formas sexuadas: los gametocitos (gamontos), que, ulteriormente, sólo se desarrollan en el organismo del mosquito (esporogonia).

El esquizonto joven (forma de anillo), al penetrar en el eritrocito, aumenta de tamaño, al tiempo que aparece una vacuola en su citoplasma. El parásito palúdico, en este estadio, tiene contornos irregulares y se asemeja a un anillo con un rubí.

El esquizonto semimaduro posee una movilidad amiboide. En el proceso de crecimiento le aparece un pigmento (producto de desintegración de la hemoglobina), bajo el aspecto de manchas de color oscuro.

El esquizonto maduro, al final de su completa maduración, tiene un citoplasma esférico y seudópodos retraídos, ocupando casi la totalidad del eritrocito. En este estadio tiene lugar la merulación, consistente en la división del núcleo y del citoplasma, con formación de 6 a 24 merozoitos, segun la especie del parásito. El pigmento se acumula en el centro, en forma compacta. Al final del proceso de merulacion, los eritrocitos se destruyen, cayendo los merozoitos en el plasma sanguíneo; de ellos, unos penetran en los eritrocitos y otros (la mayoría) sucumben, bajo la acción de los factores inmunógenos del organismo.

Los gamontos (gametos) son células sexuadas, que se dividen en femeninas y masculinas. Las femeninas (macrogamontos) tienen de 12 a 14 micras de tamaño, contienen grandes gránulos de pigmento y núcleos pequeños, compactos, que se tiñen de color rojo y están situados al borde de las células. Los gamontos masculinos (microgamontos) son de menores dimensiones, tienen un citoplasma que se tiñe más débilmente, núcleos más voluminosos, ligeramente difusos y situados centralmente.

Desarrollo de los plasmodios palúdicos. En el desarrollo de estos parásitos se observa un ciclo asexuado y otro sexuado (fig.148).

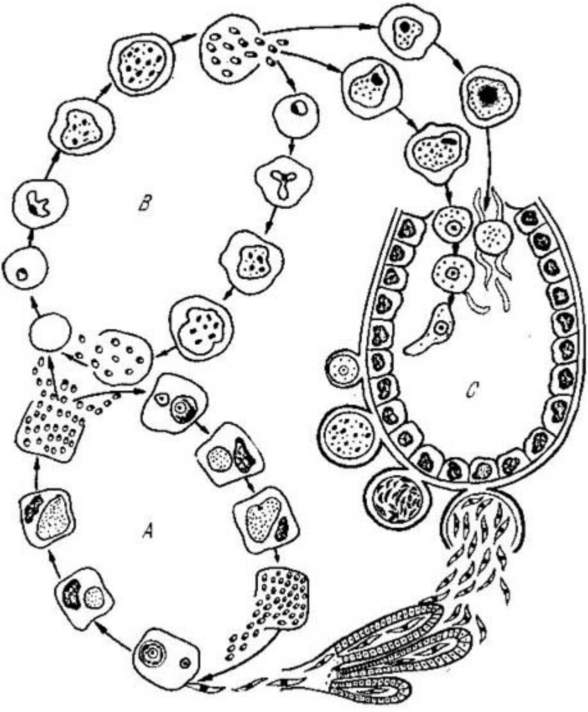


Fig. 148. Ciclo vital de los parásitos del paludismo:
A — esquizogonia tisular (exoeritrocitaria); B — esquizogonia eritrocitaria;
C — multiplicación sexuada

El ciclo de desarrollo asexuado se efectúa en el organismo humano y se denomina *esquizogonia*. Al efectuar una hembra de mosquito del género Anopheles, infectado del agente etiológico del paludismo, la picadura del hombre, junto con la saliva penetran plasmodios maláricos, bajo la forma de células filamentosas, *los esporozoitos*, que efectúan un ciclo determinado de desarrollo. Estos esporozoitos penetran en las células hepáticas y de otros órganos y tejidos del organismo humano. A este estadio se le denomina *extraeritrocitario*.

En las células hepáticas, los esporozoitos adquieren forma esférica y alcanzan determinadas dimensiones. Ulteriormente comienzan a dividirse, formando gran cantidad de *merozoitos*. El Pl. falciparum realiza un ciclo de esquizogonia tisular y el Pl. vivax, dos ciclos. Después se forman los merozoitos, que adquieren la capacidad de penetrar en los eritrocitos. Durante el período de los ciclos tisulares de desarrollo de los parásitos palúdicos, en las personas infectadas no se observan manifestaciones clínicas de la enfermedad. Algunos de los merozoitos penetran, más tarde, en los eritrocitos,en los que se transforman en cuerpos amiboides, que crecen dentro de los eritrocitos hasta alcanzar su completo desarrollo; cuando éste se ha logrado, tiene lugar el estadio de división, la *merulación*. con formación de merozoitos, que penetran de nuevo en los eritrocitos, repitiendo su ciclo de desarrollo.

En determinada etapa, los merozoitos se convierten en formas sexuadas, los macro y microgamontos. Cuando estos llegan al estómago del mosquito, tiene lugar la fecundación de los macrogamontos por los microgamontos, engendrándose una forma móvil, el cigoto u oocineto, que se introduce en la pared del estómago del Anopheles y se transforma aquí en oocisto.

El desarrollo del plasmodio palúdico en el mosquito, según la es pecie del parásito y la tempetatura ambiente, dura un promedio de 7 a 9 días, a veces entre 7 y 45. El oocisto maduro tiene un diámetro hasta de 60 micras y está repleto de esporozoitos. Más tarde se rompe y los esporozoitos salen a la cavidad del cuerpo del mosquito, acumulándose en las células de sus glándulas salivares. Ulteriormente, al picar el mosquito, los esporozoitos se introducen en el organismo del hombre, donde, al comienzo, realizan la esquizogonia extraeritrocitaria en los tejidos, para penetrar más tarde en los eritrocitos y verificar, en estos, la esquizogonia eritrocitaria.

Para el desarrollo del parásito en el organismo del mosquito es necesaria la temperatura óptima de 30°C; por bajo de 16-17°C, el proceso de fecundación y la penetración del oocineto en la pared del estómago del mosquito no tiene lugar. A la temperatura de 25°C, todo el proceso de desarrollo de los esporozoitos del Pl. vivax se realiza en 10 días, en el Pl. falciparum, en 14 y en el Pl. malariae en 18. El descenso de la temperatura por debajo de 0° provoca la muerte de los parásitos en el organismo del mosquito, pero a temperaturas entre 4 y 10°C se conserva su capacidad vital. El mosquito infectado puede transmitir los plasmodios en el transcurso de un mes. En los mosquitos no existe la transmisión transovárica de los plasmodios del paludismo. Las características de las especies fundamentales de los parásitos del paludismo se exponen en la tabla N° 33.

Cultivo. Los parásitos del paludismo se reproducen en medios nutritivos, que contengan sangre y glucosa.

Diferenciación de los parásitos

Denominación del agente etiológico	Ciclo de desarrollo, en horas	Esquizontos jóvenes	Esquizontos adultos
Plasmodium vivax (agente de la forma terciana de paludismo)	48	Formas anulares, que ocupan $^1/_3$—$^1/_4$ del diámetro del eritrocito	Forma amiboide, de movilidad muy manifiesta, con pigmento reunido en acúmulos, eritrocitos aumentados de tamaño, coloreados pálidamente, con manchas
Pl. malariae (agente de la forma cuartana del paludismo)	72	Semejantes a los del Pl. vivax	Forma acintada, de movilidad poco manifiesta. El parásito está colocado transversalmente en el eritrocito, mostrando a lo largo de un borde un núcleo alargado, mientras que en el opuesto está situado el pigmento. Los eritrocitos tienen dimensiones normales
Pl. falciparum (agente de la forma tropical del paludismo)	48	Formas anulares pequeñas, que ocupan $^1/_6$—$^1/_7$ del diámetro del eritrocito. Pueden existir 2—3 anillos en un eritrocito; los esquizontos son extremadamente movibles	No se encuentran en la sangre periférica

Las características diferenciales de los mosquitos de los géneros Anopheles y Culex, transmisores de los agentes del paludismo, se reproducen en la fig.149.

En el género Anopheles se incluyen cerca de 50 especies de mosquitos, capaces de transmitir plasmodios palúdicos. En la URSS,el transmisor fundamental es el Anopheles maculipensis (mosquito de alas manchadas).

Tabla 33

del paludismo

Estadio de merulación	Gamontos	
	Gamontos hembras	Gamontos machos
Forma de mora, con 12—20 merozoitos, distribuidos irregularmente alrededor de bloques compactos de pigmento	Células redondas, con núcleo pequeño, situado excéntricamente. La célula ocupa todo el eritrocito, que está aumentado de tamaño	La misma forma y tamaño, pero con núcleo mayor, que se tiñe intensamente, situado en el centro de la célula, cuyo citoplasma se tiñe débilmente
Forma de aspecto de rosetas regulares, que contienen 6—8, más raramente 12 merozoitos. El pigmento forma acúmulos periféricos	Lo mismo que en el Pl. vivax, aunque de menor tamaño, no sobrepasando las dimensiones de un eritrocito normal	Lo mismo que en el P. vivax, pero sus demensiones no exceden de las de un eritrocito normal
La multiplicación tiene lugar en las células hapáticas, formando 6—24 merozoitos	Formas semilunares. El núcleo colocado centralmente y contiguo a él se halla situado el pigmento	Formas semilunares. Núcleo grande, mayor que la mitad del tamaño de las células. El pigmento se extiende mucho más allá de los límites nucleares

Patogenicidad para los animales. En la actualidad se han encontrado cerca de 50 especies de plasmodios del paludismo, capaces de provocar la enfermedad en los animales, incluidas las aves. El Pl. knowlesi, el Pl. kochi, el Pl. inui, el Pl. brasilianum y otros son patógenos para los monos; el Pl. gallinaceum, el Pl. fallax y otros provocan el paludismo en las aves. Los anfibios y los reptiles también enferman de paludismo.

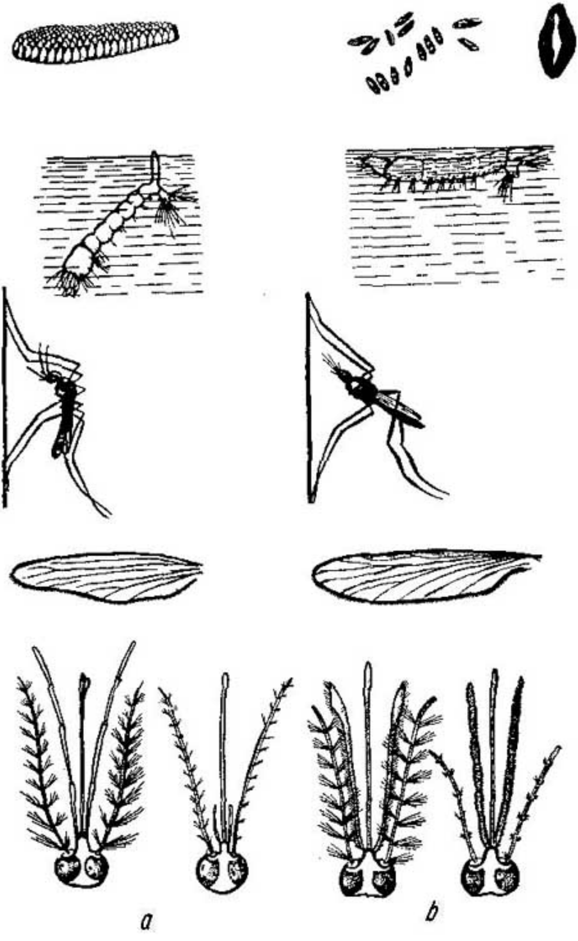


Fig. 149. Caracteres diferenciales del mosquito Culex (a) y el Anopheles (b)

Los transmisores de los plasmodios del paludismo a los animales son los mosquitos de los géneros Culex, Aëdes, Mansonia, Anopheles y otros.

El estudio del paludismo en las aves y en otros animales ha jugado un gran papel en la dilucidación de cuestiones muy importantes acerca de las vías de transmisión, de la patogénesis, la clínica, las causas y los mecanismos de las recidivas, el diagnóstico, el tratamiento y la profilaxis del paludismo en el hombre. Algunas cepas especiales de Pl. knowlesi, que afectan a los monos macacos, se emplean para el tratamiento (piroterapia) de la parálisis progresiva y otras enfermedades del hombre.

Patogénesis y enfermedad humana. La duración del período de incubación de la forma terciana del paludismo oscila entre 10 días y 11 meses; el de la cuartana entre 21 y 42 días y en la forma trópica, entre 9 y 16 días. En las regiones septentrionales, el período de incubación de la forma terciana del paludismo varía de 9 a 11 meses, con un promedio de 10 meses (para el Pl. vivax hibernans), mientras que en el Sur es de 10 a 18 días (Pl.vivax vivax).

El acceso palúdico se produce a consecuencia de la reacción de respuesta del organismo a las substancias proteínicas, que llegan a la sangre como consecuencia de la desintegración de los eritrocitos. Los accesos repetidos juegan un papel sensibilizante y contribuyen al desarrollo de formas clínicas graves de paludismo (como y edema cerebral). Existen formas hiporreactivas y arreactivas de paludismo. Aún no se ha aclarado definitivamente el mecanismo de las recidivas tardías. Se supone que dependen de la activación, durante el período primaveral, de los esporozoitos, que se conservan en las células tisulares en estado de estabilización.

La enfermedad se acompaña de la fiebre típica que caracteriza a cada forma de paludismo, de un cuadro patológico de la sangre, de esplenomegalia y del desarrollo de anemia, así como de diferentes complicaciones (melanosis de los órganos y tejidos internos, de lesiones hepáticas, renales, gastrointestinales, del sistema nervioso y otras). En los países en que existe una gran morbilidad por paludismo, se observa una complicación muy seria y mortal, consistente en la aparición de anemia falcicular, que se origina a consecuencia de perturbaciones genéticas de la estructura de la molécula de la hemoglobina en los eritrocitos, que conducen a la sustitución, en uno de los péptidos, del ácido glutamínico por valina. Esta anemia está condicionada por los homocigotos de un gen que no es completamente recesivo. La hemoglobina alterada se cristaliza, provocando la destrucción de los eritrocitos.

Como ya se ha demostrado, no existen formas crónicas de paludismo. La duración de la forma trópica de paludismo es de un año; la de la terciana de $1\frac{1}{2}$ año y la de la cuartana, hasta de 3 años.

Inmunidad. La inmunidad en el paludismo depende de factores humorales y celulares. En la sangre de los enfermos se encuentran anticuerpos parasitolíticos y fijadores del complemento. El papel fundamental de la inmunidad lo desempeñan los factores celulares: la fagocitosis de los plasmodios por los macrófagos, por las células reticuloendoteliales del bazo y del hígado y, también, por las células del sistema reticuloendotelial de los senos venosos y de los capilares de los vasos sanguíneos. La inmunidad se caracteriza por poseer una especificidad respecto a la especie del plasmodio. Así, por ejemplo, la persona que ha sufrido la forma terciana de paludismo, no adquiere inmunidad para con respecto a la forma trópica. Una de las formas de inmunidad contra el paludismo es la adquisición de la forma falcicular por los eritrocitos: ésta es una forma ligera de anemia, que se observa en los individuos heterocigotos, cuyos eritrocitos tienen la tendencia a adoptar la forma de una hoz, gracias a lo cual se crea una hiperresistencia al paludismo, particularmente en lo que se refiere a la forma trópica. En estos eritrocitos, los plasmodios del paludismo sucumben. La anemia falcicular se halla muy extendida entre las poblaciones del Africa Central, merced a lo cual, los niños que han padecido paludismo adquieren ya desde la edad de 9-14 años una inmunidad contra nuevas infecciones palúdicas.

En el paludismo se observan períodos de latencia de la enfermedad, cuando los parásitos se hallan en el estadio de evolución extraeritrocitario; en estos casos, los individuos afectados son portadores de gérmenes. Bajo la influencia de diversos factores externos (insolación, enfriamiento, traumatismos, vacunación o infección secundaria)se altera el estado pasajero de salud aparente y aparecen recidivas del paludismo.

El diagnóstico de laboratorio consiste en el examen microscópico de la sangre, en gota gruesa y en extensiones teñidas por el método de Romanovski-Giemsa, así como también en la determinación de la especie del parásito.

Tratamiento y profilaxis. Las medidas clínico-profilácticas deben ir dirigidas contra la fuente de la infección: el enfermo de paludismo es reservorio duradero y portador de los plasmodios. Es necesario llevar a cabo el registro, rápido y completo de todos los enfermos palúdicos, prescribiéndoles un tratamiento completo, combinado, a base de acridina, plasmocida, quinocida, quinina, bigumal, cloridina, cicloquina y resoquina.

Debe someterse a un tratamiento quimioprofiláctico general a todos los enfermos que hayan sufrido paludismo el año anterior. Durante toda la estación se les debe administrar a los enfermos acridina o bigumal con plasmocida. Todos los enfermos de paludismo se deben encontrar bajo observación dispensarial, durante no menos de $1\frac{1}{2}$ a $2\frac{1}{2}$ años.

Dos veces durante la estación, deben llevarse a cabo medidas para la lucha contra el transmisor del paludismo, el mosquito anofeles (exterminando los mosquitos en los locales), mediante el empleo de insecticidas, como el DDT y hexaclorano).

Para combatir las larvas en los depósitos de agua se emplean preparados de DDT y, en los depósitos de agua de utilidad pública, se crían gambusias, peces que consumen, para su alimentación, gran cantidad de larvas y ninfas de mosquitos del paludismo.

Con fines profilácticos antipalúdicos se adoptan medidas de carácter hidrotécnico, con objeto de desecar los terrenos en que hay aguas estancadas. Tiene mucha importancia el control sanitario correcto de la construcción de canales, de franjas forestales, de estanques y de depósitos de agua, así como la adopción de medidas profilácticas entre los constructores y la población.

Antes de la Gran Revolución de Octubre, en Rusia enfermaban anualmente más de tres millones de personas. También fue muy elevada la morbilidad por paludismo después de la Gran Guerra Patria. En la actualidad, la enfermedad está liquidada en la URSS.

En el año 1955 se contaban en todo el globo terrestre unos de enfermos de paludismo clínico, falleciendo 2.000.000 de personas. Una morbilidad elevada por paludismo existe en la India, el Pakistán, Ceilán, Birmania, en el Africa tropical y Oriental.

BALANTIDIOS

El microorganismo Balantidium coli es el único infusorio parásito del hombre, perteneciente a la clase de los ciliados Ciliata, de la familia de las Bursaridae. En las personas provoca la enfermedad denominada balantidiasis. Este fue descubierto en el año 1856 por el médico sueco P.Malmsten.

Morfología. El balantidio tiene 50 a 70 micras de longitud y de 40 a 70 micras de diámetro transversal (fig.150). Puede, sin embargo, llegar a tener una longitud de 200 micras y un grosor de 70 micras.

El cuerpo del parásito es asimétrico, de forma oval y está cubierto de cilios. Su extremidad anterior es más aguda que la posterior, estando provista de una abertura bucal (citostoma), que conduce a un esófago corto. Alrededor de la boca se hallan dispuestas grandes pestañas, que forman el peristoma, que le sirve para dirigir los alimentos hacia el esófago, junto con la corriente de líquido. En el extremo posterior del cuerpo del parásito se encuentra el orificio anal (citoprocto). Debajo de una película (cubierta), se encuentra una fina capa de ectoplasma alveolar. En el endoplasma granuloso se encuentra un macronúcleo, de forma arriñonada, que presenta espesos acúmulos de cromatina y algunos nucléolos. Sobre su super-

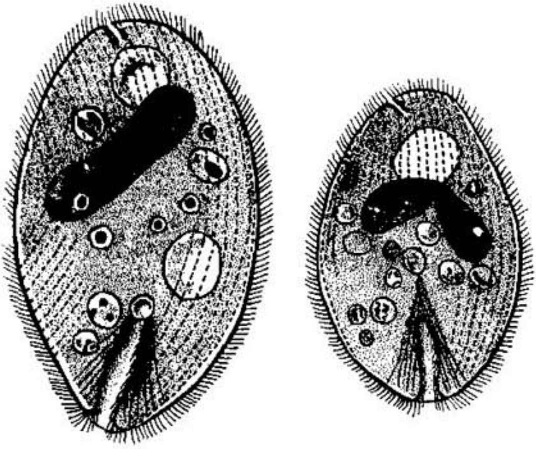


Fig. 150. Balantidios del intestino humano

ficie cóncava se encuentra situado el micronúcleo que tiene dos vacuolas contráctiles. Estos microorganismos se reproducen por división transversal.

En el intestino humano el infusorio se enquista y cubre de una doble membrana, bajo la cual desaparece la cubierta ciliada. Los quistes tienen de 30 a 60 micras de diámetro.

Cultivo. El cultivo de los balantidios se efectúa en medios especiales (caldo de carne peptonado, diluido 5 veces con solución salina al 0,85%, adicionado de un 10% de suero equino y una pizca de almidón de arroz; pH 7,4). La adición de antibióticos al medio permite obtener el cultivo de balantidios, libre de flora bacteriana.

Patogenicidad para los animales. Enferman de balantidiosis los cerdos domésticos y salvajes, los monos, las ratas grises y otros animales. En la epidemiología de este enfermedad el papel fundamental lo desempeñan los cerdos y las ratas grises, de los cuales se infecta el hombre.

Patogénesis y enfermedad humana. El balantidio afecta el intestino grueso, formando abscesos y úlceras, provocando colitis con eliminación de sangre y de moco en las heces. La enfermedad va acompañada de pérdida del apetito, de dolores de cabeza, agotamiento y, en el 1/3 de los casos, termina letalmente. También se observan portadores de parásitos asintomáticos.

El contagio se produce a través de los cerdos, en cuyo intestino parasita el agente de la enfermedad. Al organismo humano van a parar, fundamentalmente, los quistes. No está excluida la posibilidad de que también puedan ingerirse formas móviles (formas vegetativas) de balantidios, ya que las mismas poseen una resistencia elevada y resisten a la acción del jugo gástrico durante 12 horas. El parásito puede penetrar en los vasos sanguíneos y linfáticos y en la capa muscular de la pared gástrica.

Inmunidad. La inmunidad en la balantidiosis no está aún estudiada.

Diagnóstico de laboratorio. Para la investigación se emplean las heces recientes del enfermo. En extensiones sin fijar se pueden ver los infusorios con el microscopio, bajo el aspecto de células de gran tamaño, que se desplazan activamente. En el organismo humano, los quistes se forman raras veces y suelen ser poco numerosos, careciendo de importancia diagnóstica.

Tratamiento. Para el tratamiento se emplean los mismos medicamentos que en la amibiasis. Aparte de ello, se prescriben enemas de nitrato de quinina o de nitrato de plata. Por vía oral se administra osarsol, hexilresorcina o clortetraciclina.

Profilaxis. Consiste en la adopción de medidas de carácter sanitario-higiénicas (protección de los productos alimenticios y del agua contra la contaminación con defecaciones de cerdos y el cumplimiento de las reglas de higiene personal por parte de las personas que están encargadas del cuido de estos animales).

INDICE ALFABETICO DE MATERIAS

Acción oligodinámica de los metales 145
Acido adenosindifosfórico 89
  adenosintrifosfórico 89
desoxirribonucleico (ADN) 38, 69
  hialurónico 202, 229
  ribonucleico (ARN) 38, 69
Actinomicetos 46. 511
Adenovirus 600
Aerobios 90
Agente etiológico
  de la amibiasis 650
  del chancro blando 438
  de la difteria 478
  de la enfermedad de Chagas 638
  de la erisipeloide 490
  de la fiebre hemorrágica de Crimea 582
  de la fiebre hemorrágica del Extremo Oriente 582
  de la fiebre de Marcella 545
  de la fiebre hemorrágica de Omsk 583
  de las fiebres paroxísticas 549
    fiebre de Volinia (de las trincheras) 549
    rickettsiosis paroxística de garrapatas 550
  de la fiebre tsusugamushi 547
Agente etiológico
  de la fusoespiroquetosis 521
    Borrelia vincenti 521
    Fusobacterium fusiforme 521
  de la influenza 435
  de la lambliosis 642
  de la lepra 506
  de la leishmaniosis cutánea 639
  de la leismaniosis cutánea 639
    visceral 641
  de la linfogranuloma venéreo 559
  de la melioidosis 386
  del muermo 382
  de la ornitosis 556
  de la psittacosis 559
  de la pústula maligna 446
  de la rickettsiosis del Asia Central 546
    murina 544
    vesicular 459
  de la sífilis 522
  del sodoku 427
  del tifus abdominal 397
    exantemático 539
    recurrente 515
  de la tos ferina 441
Agente etiológico
  del tracoma 560
  de la tripanosamiasis africana 637
    americana 638
  de la tuberculosis 493
  de la tularemia 367
Agar-agar 85
Agammaglobulinemia 244
Aglutinación 268
  especificidad de la, 271
  de grupo 271
  indirecta 272
  mecanismo de la, 270
Aglutininas 268
  H 271
  O 271
  Vi 271
Aglutinógenos 269, 273
Agresinas de las bacterias 204
Agua de las bacterias 68
  combinada 68
  libre 68
Albomicina 312
Alergenos 281
Alergia 281
  infecciosa 288
Aleurias 630
Alexina 230
Alfa-hemolisina 201
Alfa-lisina (ver Lisinas, complemento) 230
Amboceptor 274

- Amibas 650
- Amibiasis 652
- Aminoácidos 83
  - formación de los, 87
- Amonificación 132
  - de la urea 132
- Anafilaxia 281
  - manifestación local de la, 283
  - mecanismo de la, 284
  - pasiva 283
  - prevención de la, 291
- Análisis genético 185
- Anaerobios 90
  - facultativos 90
  - obligados 91
  - patógenos 455
- Anaerobiosis 90
- Anaeróstato 108
- Anatoxina 237, 295
  - botulínica 476
  - diftérica 486
  - adsorbida 486
  - gangrenosa 471
  - tetánica 461
- Anergia 281
- Anfitricos 42
- Anofeles 657
- Antagonismo de los microbios 15
- Antianafilaxia (desensibilización) 283
- Antibióticos 148, 303
  - de los actinomicetos 310
  - antineoplásicos 315
  - de las bacterias 313
  - clasificación de los, 308
  - efectos secundarios de los, 315
- Antibióticos
  - de los hongos 309
  - mecanismo de acción de los, 300
  - de las plantas 309
  - producción de los, 308
  - sintéticos y semisintéticos 313
  - de los tejidos animales 309
  - unidad de acción de los, 307
- Anticuerpos 237
  - completos 277
  - composición química de los, 238
  - formación de los, 238
  - fraccionamiento de los, 238
  - incompletos 277
  - lugar de la formación de los, 243
  - naturaleza de los, 238
  - propiedades de los, 239
  - teorías de la formación de los, 238
- Antifaginas 204
- Antígenos 231
  - bacterianos 235
  - completos 232
  - específicos 233
- Antígenos 231
  - flagelares 235
  - de Forsman 235
  - de grupo 233
  - H 235
    - heterógenos 233
    - incompletos 232
  - O 235
  - protectores 236
  - de las rickettsias 237
  - somáticos 235
  - tipoespecíficos 232
  - Vi 235
  - de los virus 237
- Antisepsia 149
- Antitoxinas 262
  - acción piretógena (pirogenidad) 264
    - terapéutica 265
  - "avidez" de las, 263
  - interacción con las toxinas 263
  - obtención y titulación de las, 263
  - purificación de las 265
- Apirexia
- Arbovirus 577
- Arquimicetos
- Arreactividad de los tejidos 251
- Ascomicetos 57
- Asepsia 149
- Asociaciones de los microbios 146
- Atenuación de los microbios
- Aureomicina (clortetraciclina, biomicina) 311
- Autoantígenos 234
- Autoinfección 219
- Autovacunas, 296 625
- Auxotrofia 76, 166
- Azotobacter (Azobacter) 134
- Azufre, 38, 90
  - circulación del, 36

- Bacilos 32
  - esporogénesis 44
- Bacterias 30, 32
  - aerobias 90
  - autotróficas 74
  - capsulares 40, 429
    - agente etiológico de la neumonía 431
    - de la ozena 432
    - del rinoscleroma 432
  - clasificación de las, 30
  - cultivo de las, 102
  - dimensiones de las, 30
- Bacterias
  - esporogénesis 44
  - estructura de las, 34
  - del grupo intestinal, tifo-paratíficas y disentéricas 391

    fijadoras del nitrógeno 75
    hemoglobinófilas 141
    heterotróficas 74
    lisogénicas 157, 181
    metabolismo de las, 83, 89, 90
    metatróficas 74
    morfología de las, 30
    nitrificantes(nitrobacterias) 20, 75
    nodulares
    nutrición de las, 73
    parásitas 74
    paratróficas 74
    polimorfismo de las, 33
    propiedades fisicoquímicas de las, 30
    prototróficas 74
    saprófitas 41
Bacteriemia 216
Bacteriocidinas 313
Bacteriofagia 150
Bacteriófago(s) 150
    avirulentos 145, 361
Bacteriófago(s) 150
    composición química de los, 152
    determinación de la actividad de los, 159
    dimensiones de los, 151
    importancia práctica de los, 159
    mecanismo de acción de los, 153
    moderados 156, 186
    naturaleza de los, 157
    obtención de los, 159
    propiedades fundamentales de los, 151
    resistencia de los, 152
    variabilidad de los, 156
    virulentos 155
Bacteriolisinas 274
Bacteriólisis 273
Bacteriología 7
Bacteriotropinas 278
Bacteroides 125
Balantidios 663
Basidiomicetos 60
Bejel 527
Beta-hemolisina 201
Beta-lisina 230
Bigumal 301, 662
Biocenosis 146
Biomicina (clortetraciclina, aureomicina) 311
Biotina 77
Blastomicosis 628
    profundo 628
    superficial 628
Blenorrea 352
    de los recién nacidos 354
    profilaxis de la, 355
Borrelias 49
Botulismo 474
Brucelina 380
Brucelosis 377
Brucellas 373

Candidosis 60, 626
Cápsulas de las bacterias 40
Capsulogénesis 40
Carbono, circulación del, 134
Carboxilasa 135
Catalasa 82, 95, 417
Catarros respiratorios agudos (catarros agudos de las vías respiratorias) 601
Celulasa 138
Citocromos 91, 95, 178
Citocromoxidasa 95
Citoplasma 34, 184
Clasificación de los microbios 25
Clonas de microorganismos 27
Cloridón
Cloromicetina (cloranfenicol) 311
Clortetraciclina (aureomicina, biomicina) 311
Clostridios del botulismo 471
    de la gangrena gaseosa anaerobia 462
        Clostridium histolyticum 468
            novyi 465
            perfringens 463
            septicum 467
    del tétanos 455
Coagulasa 201
Cocos 31
    clasificación 31
    morfología 31
        diplococos 31
        estafilococos, 32, 321
        estreptococos 31, 329
        micrococos 31
        sarcinas 32
        tetracocos 32, 356
    patógenos 321
Codón 175
Colagenasa 199
Cólera de las gallinas 168
    humano 423
Colina 79
Coli índice 118
Coli título 118
Colonias microbianas 164
Comensalismo 193
Complemento 230, 274
Conidios 58
Conjuntivitis blenorrágica 354
Conversión lisogénica 181
Corinebacterias 478
Coriomeningitis linfocitaria 581
Crecimiento de los microorganismos 105 (ver Reproducción)

    - concentración de iones de hidrógeno (pH del medio) 104
    - régimen térmico 104
- Crioaglutininas 235
- Cromosomas 623
- Cuarentena
- Cuerpos
    - de Babes-Negri 611
- Cuerpos
    - de Bolinger 614
    - de Guarnieri 614
- Cultivo de las bacterias 27, 102
    - de los aerobios 109
    - de los anaerobios 110
    - de las rickettsias 109
    - de tejidos 110
    - de los virus 109
- Chancro blando 438
    - duro 524

- Delta-hemolisina 201
- Denitrificación 133
- Dermatomicetos 630
- Dermonecrotoxina 632
- Desaminación 84
    - hidrolítica 84
    - intracelular 84
    - oxidativa 84, 88
    - reductora 84
- Descarboxilación 84
- Descomposición 132, 133. 136
- Descubrimiento de los agentes etiológicos de las enfermedades más importantes 17
- Desensibilización 283
- Deshidrasa (dehidrasa) 96
- Desinfección 148
    - física 148
    - mecánica 148
    - química 148
- Difteria 482
- Diplobacilos 32
- Diplobacterias 32
- Diplococos 31
- Disbacteriosis 127, 129
- Disentería 416
- Disociación bacteriana 164

- Ecmolina 309
- Ecología de los microbios 616
- Encefalitis de garrapatas 578
    - japonesa 580
    - de San-Luis 581
- Endemia 220
- Endosporas 44
- Endotoxinas 196, 198
- Enfermedad de Chagas 638
    - Stefanski
    - Vasiliev-Weil 528
- Enfermedades de la adaptación 191
    - infecciosas 191
        - clasificación 211
        - curso 212
        - endógenas 219
        - exógenas 219
        - mecanismo de transmisión 211
        - propagación 216
    - medicamentosa (iatrogénica) 289
    - mosaico del tabaco 20, 52, 55
    - producidas por virus 57, 205
        - patogénesis 205
    - del sueño 363
    - del suero 285
        - patogénesis 285
        - profilaxis 285
- Enterotoxinas 323
- Enterovirus 127
- Envoltura de las bacterias 41, 47
- Epidemia 220
- Epidermofitia (epidermofitosis) 632
- Episomas 186
- Erisipela 170
- Erisipeloide 491
- Eritrasma
- Eritrina 228
- Eritromicina 312
- Eritrotoxina
- Escarlatina 338
- Espirilos 33
- Espiroquetas 47
    - clasificación 47
    - morfología 47
    - propiedades tintoriales 47
- Esporangióforos 57
- Esporangios 46, 57
- Esporas de los bacilos y clostridios 45
    - resistencia 44
    - situación 45
- Esporogénesis 44, 59
- Esporogonia 655
- Esporotricos 626
- Esquizontos 655
- Estafilococos 32, 321
- Esterilización 148
- Estreptobacterias 32
- Estreptobacilos 32
- Estreptococos 31, 329
    - papel del estreptococo en la etiología de la escarlatina 338
- Estreptomicina 310

- Factor de agresividad 196
    - Rhesus 277
    - tuberculostático 231
- Fagocitosis 225
    - completa 227
    - factores que aceleran la, 22
        - inhiben la, 228

  fases de la, 226
  incompleta 227
Fagodiagnóstico 159
Fagoprofilaxis 159
Fagoterapia 159
Favina 635
Favus 630
Fenómeno(s) 289
  de Aristovski-Fanconi 340
  de Arthus 283
  escrotal 547
  de floculación 264
  heteroalérgicos 289
  de Isaev-Pfeiffer 274
  de Rieckenberg-Brucin
  de Sanarelli 290
  de Shwartzman 290
  de Straus 390
Fermentación alcohólica 136
  butírica 137
  láctica 136
  de las pectinas 138
Fermentos bacterianos 69, 79
Ferrobacterias 75, 138
Ferroporfirina 95
Fibroquinasa 323
Ficomocetos 57
Fiebre
  amarilla 584
  campestre 583
  de la cosecha
  dengue 586
  gripo-tifosa 528
  hemorrágica 582
    del Extremo Oriente 582
    de Crimea 582
    de Omsk 583
  hídrica 528
  japonesa (tsutsugamushi) 580
  maculosa de las Montañas Rocosas
  de Marcella 545
  otoñal 528
Fiebre
  papataci 587
  de las praderas 528
  Q 550
  septana de los siete días 528
  de las trincheras (de Volinia) 549
Fijación del nitrógeno atmosférico 134
Fisiología de los microorganismos 69
Fitoncidas 148, 309
Flagelos de las bacterias 41
Floculación 262, 264
Flotación 503
Formaldehído 145
Formas L de bacterias 40, 535
Fosfátidos 73
Fosfobacterias 100
Fosforilación 94
Fosforilasa
Fósforo, circulación del, 138
Fosforólisis 87
Fotobacterias 100
Fotorreactivación
Fotosíntesis 74, 135
Frambesia 528
Ftivazida 302
Fusobacterias 34, 521
Fusoriotoxicosis 62

Gammaglobulinas 297
Gamma-hemolisina 323
Gambusias
Gametos 655
Gamontos 655
Ganglios linfáticos 229, 524
Generación de los microorganismos 162, 176
  espontánea 176
Genes 175
Génesis de especies microbianas
Genética de los microorganismos 160
Globulinas 242
  alfa 242
  beta 242
  gamma 242
Glosopeda (fiebre aftosa) 573
Gonococos 352
Gonorrea (blenorragia) 353
Gramicidina 313
Granos
  de volutina 35, 49
  de Babes-Ernst
Granulosa 35
Gripe 588
Griseofulvina 310

Haptenos 233
Hemaglutinación 272, 508
  indirecta 272
Hemina 79
Hemolisinas 201
  alfa 201
  beta 201, 323
  delta 201, 323
  gamma 323
Hepatitis epidémica 575
Herbicidas
Herpes humano 607
  zoster 605
Heteromorfismo 162
Hialuronidasa 203
Hidratos de carbono de las bacterias 69
Hidrolasas 82
Hierro, circulación del, 138
Hiperergia 281

Hipergia (hipoergia) 281
Hipogammaglobulinemia 244
Hipovitaminosis 209
Histamina, formación de la, 285, 292
Homonización de los esputos 503
Hongos 57
  clasificación de los, 57
  morfología de los, 57
  patógenos 624
    Aspergillus 58, 624
    dermatomicetos 630
    imperfectos 61, 625
    Blastomyces dermatitidis 628
      brasiliensis 638
    Candida 60, 626
    Cryptococcus 628
    Sporotrichum 625
  Mucor 57, 624
  Penicillium 58, 624

Idiosincrasia
Imanina 309
Inclusiones intracelulares 35
Indicación de los microbios en el medio ambiente 123
Indice opsónico 279
  quimioterápico 300
Indol, formación del, 84, 521
Infección 191
  fuentes 212
  formas de manifestación 217
  gaseosa anaerobia 117, 196
  inaparente 218
  secundaria 218
Inhibición inmunizatoria 246
Inhibina 228
Inmunidad 222
  activa 224
  adquirida 224
  antibacteriana 252
  antiparasitaria 256
  antitóxica 253
  artificial 224
  arreactiva 251
  colectiva 257
  contra los virus 253
  depresiva 253
  a las enfermedades infecciosas 209
  específica 224
  estéril 252
  funcional 248
  por herencia 224
  humoral 230
Inmunidad 222
  infecciosa 252
  intracelular 35, 57, 75
  natural 224
  no estéril 252
  pasiva 224
  de los recién nacidos 224
  tisular 225
Inmunoelectroforesis 242
Inmunología 5, 224
Inmunoprofilaxis 292
Inmunoterapia 293
Interferencia 251
  de las bacterias 251
  de los virus 252
Interferón 228, 231, 255
Isoantígenos 233
Isoniazida 302

Kanamicina 312
Kefir 137
Kumis 137

Lactobacilina 137
Lamblias 642
Lecitinasa 201 223
Leche acidófila 137
Leishmanias 638
Leishmaniosis
  cutánea 639
  visceral 641
Lepra 506
Leproserías 507
Leptospiras 49
  patógenas 528
Leptospirosis 530
  anictérica 531
  ictérica 531
Letalidad por enfermedades infecciosas 221
Leucocidina 201
Leucinas 231
Leucotoxina 229
Levaduras 59, 166
  morfología 59
  propiedades enzimáticas 59
  reproducción 59
Levomicetina 311
Linfogranuloma venéreo 559
Lisinas 273
Lisogenicidad 182, 188
Lisogenización 157
Lisozima 39
Listerelosis 487
Listerias 486
Lofotricos 42
Luciferasa 100
Luciferina 100
Luminiscencia de las bacterias 97

Macrófagos 225
Medios de cultivo 104
  de conservación 106
  corrientes 105
  de diagnóstico diferencial 105

  - electivos 105
  - de enriquecimiento 105
  - especiales 105
- Melioidosis 387
- Meningitis 213
- Meningococos 348
- Merozoitos 655, 657
- Merulación 657
- Metabiosis 147
- Metabolismo de las bacterias 78
- Metabolismo de las bacterias
  - de los hidratos de carbono 84
  - lipídico 88
  - mineral 88
  - proteínico 81
- Metacromatina 478
- Metatrofos 74
- Micelio de los actinomicetos 46
  - de los hongos 60
- Micobacterias 493
- Micologia 7
- Microaerófilos
- Micoplasmas 50, 129
  - morfología 52
  - patogenicidad 533
- Microbiología
  - agrícola 7
  - cósmica 7
  - general 7
  - historia del desarrollo 7
  - industrial 7
  - veterinaria 7
- Microbios
  - antagonistas 117, 146
  - autotróficos 74
- Microbios
  - clasificación de los, 25
  - comensales 391
  - composición química de los, 67
  - condicionalmente patógenos 125, 356
  - heterotróficos 74
    - parásitos 74
    - saprófitos 74
  - influencia de los factores biológicos en los, 146
    - físicos en los, 140
    - del medio exterior en los, 140
  - mesófilos 104
  - mutualistas 193
  - nutrición de los, 73
  - papel de los microbios en la circulación del azufre 138
    - carbono 134
    - fósforo 138
    - hierro 138
    - nitrógeno 131
  - parásitos 74
  - pigmentarios 97
  - polimorfismo de los, 33
  - psicrófilos 104
  - de la putrefacción 89
- Microbios
  - saprófitos 74, 104
  - sinergistas
  - termófilos 104
- Microflora del agua 116
  - mesosapróbica 117
  - oligosapróbica 117
  - polisapróbica 117
  - zonas de contaminación 118
- Microflora del aire 119
  - del organismo humano 121
    - de la cavidad bucal 123
    - de las mucosas oculares 127
    - del tracto gastrointestinal 123
    - de la vagina 126
    - de las vías respiratorias 125
    - de las vías urinarias 126
  - del terreno 114
- Microorganismos (ver también Microbios)
  - crecimiento de los, 36, 103
  - cultivo de los, 102
  - ecología de los, 116
  - fisiología de los, 67
  - patógenos 193
    - agresividad 196
- Microorganismos
  - patógenos 321
    - capsulogénesis 40
    - métodos de investigación de los, 62
    - patogenicidad 194
    - toxicogénesis 196
    - virulencia 195
  - reproducción de los, 105
  - respiración de los, 90
  - variabilidad de los, 162
- Microcida 310
- Microscopia 62
  - capilar 118
  - electrónica 62
- Microsporia 631
- Microsporina 635
- Microvirus
- Mitocondrias 36
- Mohos 121
  - Aspergillus 624
  - Mucor 57
  - Penicillium 60, 624
- Monomicina 312
- Monomorfismo 160
- Monotricos 42

Morbilidad por enfermedades infecciosas 221
Movimiento
  browniano 43, 45
  molecular 43, 45
Mucinasa 74
Muermo 384
Mutación 176
Mutón 175
Mutualismo 193

Nefrosonefritis infecciosa
Neomicina 312
Neumococos 344
Neumonía crupal 346
Neutralización de la toxina por la antitoxina 262
Nistatina 312 625
Nitavirus 603
Nitragina 134
Nitrificación 133
Nitrobacter 76, 133
Nitrobacterias (bacterias nitrificantes) 134, 147
Nitrógeno, circulación del, 134
  fijación del nitrógeno atmosférico 134
Núcleo de las bacterias 37
Nucleoproteidos bacterianos 70
Nutrición de las bacterias 73
  autotrófica 74
  heterotrófica 74
  nitrogenada 74

Oletrina (ver Sigmamicina) 314
Opsónico, índice 279
Opsoninas 278
Ortobiosis 125
Oxidasa 95
Oxitetraciclina (terramicina) 311
Ozena 432

Paludismo 654
Pandemia 220
Papiloma de la piel humana 621
Paraaglutinación 271
Paraalergia 289
Parainmunidad 271
Parálisis inmunológica
  progresiva 524
Parasitismo 74, 194
Parasitocenosis 194
Paratifus A 403
  B 403
Paratrofos 74
PAS (Acido paraaminosalicílico) 302
Pasteurella de la peste 359
Patogénesis de las enfermedades producidas por virus
Pebrina (enfermedad de los gusanos 11 de seda)
Penicilina 309
  formas medicamentosas 309
Peptona 405
Peritricos 42
Peroxidasa 448
Pestañas (cilios) de las bacterias 43
Peste 359
Pigmentos de los microbios 97
Pinta 528
Piocianina 304, 357
Pioclastina 304
Piojo de los vestidos 550
  biología
Piojo de los vestidos 515
  transmisor del agente etiológico 515
  de los tifus 515
  recurrente y exantemático 515, 539
Piraxina
Plasmocidina
Plasmodios del paludismo 654
  esporozoitos 656
  esquizontos 655
  gamontos 655
merozoitos 655
Plasmólisis 39
Pleomorfismo 160
Polimixinas 313
Polimorfismo microbiano 33
Poliomielitis epidémica 563
Polivacunas 295
Portadores de gérmenes 218
Potencial oxidorreductor 97, 357
Precipitinógenos 266
Predisposinas 222
Preparados antiblastómicos 629
Proceso infeccioso 191
  especificidad
Proceso infeccioso 191
  papel del macroorganismo 207
  vías de propagación de los microbios por el organismo 216
Prodigiosina 97
Profilaxis específica (ver Inmunoprofilaxis, vacunoprofilaxis) 293
Properdina 231
  propiedades de la, 231
Propiedades físicoquímicas de las bacterias 30
Proteínas de las bacterias. 68
  síntesis de, 35
Protoplastos bacterianos 39,40
Protozoología 7
Protozoos 61
  clasificación 61
  morfología 61
  reproducción 61

Prueba opsonofagocitaria 279, 330
Psittacosis 54
Pústula maligna 446
Putrefacción 84, 89, 132
Quimiopreparados 300
  mecanismo de acción 301
Quimioprofilaxis 299
Quimiosíntesis 74, 135
Quimiotaxis 226
Quimioterapia 299
Quinocida 301
Quistes amibianos 61

Rabia 609
Radiación ionizante 210
  mecanismo de acción sobre los microbios 210
Rafanina 309
Reacción de Ascoli 267
  de Bordet-Gengou 354
  de Burnet 550
  de Dick 338
  de Kahn 527
  de la maleína
  de Mantoux 497
  de Mitsuda
  de Pirquet 290
  de Sachs-Witebsky 527
  de Schick 265, 484
  de Schultz-Dale
  de termoprecipitación 267
  de Wassermann 276
Reacciones de la inmunidad 259
  de aglutinación 268
    de Castellani 270
    de Heddleson 272
    de Middlbrock-Dubos 272
    de Minkevich-Brumt 272
    de Nobel 272
    de Wright 272
    de Widal 272
  alérgicas 281, 285
  anamnésticas 244
  de fijación del complemento 276
  de hemólisis 275
  de lisis 273
  de neutralización de la toxina por la anatoxina 262
  de opsonización 278
  de precipitación 265
Reactor (quimóstato) 109
Recidiva 219
Recón 175
Reinfección 219
Reovirus 572
Reproducción de los microorganismos 105
  fases 105
  formas 105
  velocidad 106
Resintesis en los virus 58
Resistencia no específica del organismo, 222 251
  de los microorganismos a los medicamentos
Respiración de las bacterias 90
  aerobia 90
  anaerobia 90
Ribosomas 35
Rickettsias 51, 539
  clasificación de las, 52
  cultivo de las, 111
  de la fiebre Q 550
  morfología de las, 51
  de Prowazek 51, 539
Rickettsiosis 51, 539
Rinoscleroma 432
Rinovirus 573

Sales de metales pesados 145
Salmonelosis 408
Salmonellas, agentes etiológicos de las toxiciinfecciones 408
  alimenticias 408
  de los tifus y paratifus 397
Saluzida 302
Sanasina 329
Saprófitos 74, 128
Sarampión 213, 597
Sarcinas 126, 132
Satelismo 147
Selección de los microorganismos 28, 187
Semihaptenos 232
Sensibilización 284
Sepsis 216
Septicemia 216
Septicopiemia 216
Seroprofilaxis 237, 296
Seroterapia 296
Shigellas 412
Shock anafiláctico 282
  patogénesis del, 286
  profilaxis del, 291
Sífilis 522
Sigmamicina 311
Simbiosis de los microbios 147, 192
  comensalismo 193
  mutualismo 193
  parasitismo 193
Síndrome de adaptación 250
  de insuficiencia de anticuerpos 224
    formas 224
Sinergismo 147
Sintomicina 311
Sistema macrófago-linfoide 226
  reticuloendotelial 227

- Stress (ver Síndrome de adaptación) 245, 249
- Stressores 249
- Substancias oxidantes
- Sueros aglutinantes 270
  - métodos de preparación 270
  - terapéuticos 297
    - antimicrobianos 297
    - antitóxicos 297
- métodos de obtención y de titulación 263
- Sulfobacterias 36
- Superinfección 219

- Taquifilaxia 251
- Taxonomía
- Teorías de la formación de anticuerpos 238
  - del mecanismo de acción de las sulfamidas 301
  - de la respiración aerobia y anaerobia 93
- Termorreguladores 104
- Termóstatos 104
- Tétanos 455
- Tetracocos 32, 256
- Tifus abdominal 403
- Tifus recurrente 515
    - endémico o de garrapatas 518
  - epidémico o de piojos 515
- Tisulinas
- Tolerancia 247
- Tos ferina 441
- Toxiciinfecciones alimenticias 408
- Toxina eritrógena 331
- Toxinas de los microbios 196
  - clasificación 198
  - composición química 198
  - propiedades 196
  - de las rickettsias 202
  - de los virus 202
- Toxinemia 216
- Toxoplasmas 645
- Toxoplasmosis 647
- Transaminación
- Transducción de las bacterias 156, 182
- Transformación de las bacterias 178
- Treponemas 49
- Tríada de Henle-Koch
- Tricofitosis (tricofitia) 630
- Tricofitina 635
- Trichomonas 644
- Tripanosomas 636
- Tripanosomiasis 636
  - africana 637
  - americana 638
- Tropinas (bacteriotropinas) 278
- Tropinas (bacteriotropinas)
- Tuberculina 13
- Tuberculosis 493
- Tularemia 367
- Tularina
- Ulcera de Pendeh (de Pendinski) 640
- Unidad antitóxica 263
- Urobacterias 132

- Vacuna 293
- Vacunas 293
  - asociadas 295
  - de anatoxinas 295
  - de gérmenes muertos 294
  - de gérmenes vivos atenuados 294
  - químicas 294
  - preparación de las, 187
- Vacunación (inmunización) 293
- Vacunación 293
  - eficacia 294
  - metodología 187
- Vacunoprofilaxis (vaccinoprofilaxis) 295
- Vacunoterapia (vaccinoterapia) 296
- Vacuolas de las bacterias 36
- Variabilidad 162, 187
  - de evolución 161 211,
  - fisiológica 162
  - de los microbios 162
    - de adaptación 162
    - mecanismos de la, 175
    - conjugación 184
    - conversión lisogénica 181
    - transducción 182
    - transformación 178
  - de las propiedades biológicas 168
      - culturales 164
      - enzimáticas 166
      - morfológicas 162
- Varicela 213
- Verrugas infecciosas 621
- Vibrión(es) 33
  - del agua 33
  - colérico 419
- Vibrión(es) 419
  - coleriformes 422
  - El Tor 192 424
  - de Finkler-Prior 192
  - de Hikoshima 422
  - de Inaba 422
  - de Kucher 192
  - de Mechnikov 14, 137
  - de Ogawa 422
- Virología 7
- Viroscopia
- Viruela 213
- Virulencia 195
- Virulinas 204
- Virus, 52, 562
  - de las anomalías congénitas
  - características generales de los,

clasificación de los, 29, 52, 57
cultivo de los, 29, 114
composición química de los, 71
de la coriomeningitis linfocitaria 581
Coxsackie y ECHO 568
de la encefalitis de garrapatas 578
japonesa 580
de San Luis 581
Virus
estructura antigénica, 59 237
de la fiebre amarilla 584
dengue 586
hemorrágica 582
papataci 587
de las glándulas salivales 622
de la glosopeda (fiebre aftosa) 214, 573
de la gripe 588
de la hepatitis epidémica 575
del herpes humano 607
zoster 605
del molusco contagioso 621
naturaleza de los, 55
paragripales 593
de la parotiditis epidémica 595
de la poliomielitis epidémica 563
de la rabia 609
resistencia de los, 208
del sarampión 597
toxicogénesis en los, 181, 196
de los tumores y leucosis 73
vacuolizante
de la varicela 603
de la viruela 613
Virusemia 216
Vitaminas de las bacterias 76
B_1 (tiamina) 77
B_2 (riboflavina) 77
B_3 (ácido pantoténico) 77
B_4 (colina) 77
B_5 (nicotinamida) 77
B_6 (piridoxina) 77
B_7 (hemina) 77
B_8 (inosita) 77
B_9 (ácido nicotínico) 77
B_{10} (ácido paraamínico) 77
B_{11} 77
B_{12} (cianocobalamina) 77
K 77
Zoogleas 41

INDICE

Prólogo 5

Introducción 7

Objeto y finalidad de la Microbiología 7
Sucinto apunte histórico sobre el desarrollo de la microbiología . . 8
  Desarrollo de la Microbiología en Rusia y en la URSS 19

Primera parte

MICROBIOLOGIA GENERAL

Clasificación y morfología de los microorganismos 27
Clasificación de los microbios 27
Morfología y estructura de las bacterias 32
Morfología y estructura de los actinomicetos 48
Morfología y estructura de las espiroquetas 49
Morfología y estructura de los microplasmas 52
Morfología y estructura de las rickettsias 53
Morfología y estructura de los virus 54
Morfología y estructura de los hongos 59
Morfología y estructura de los protozoos 63
Métodos fundamentales de investigación de la morfología de los microorganismos 64

Fisiología de los microorganismos 69

Composición química de los microorganismos 69
Propiedades fisicoquímicas de los microorganismos 74
Nutrición de los microbios 75
El mecanismo del recambio material en los microorganismos . . . 80
  Fermentos y su papel en el recambio material 81
  Metabolismo de las proteínas 83
  Metabolismo de los hidratos de carbono 86
  Metabolismo de los lípidos 90
  Recambio mineral 90
Utilización práctica de las propiedades fermentativas de los microorganismos 92
Respiración de los microorganismos 92

Formación de los pigmentos microbianos . . . 99
Luminiscencia de los microorganismos . . . 99
Microorganismos que forman substancias aromáticas . . . 100
Multiplicación y desarrollo de los microorganismos . . . 101
Principios fundametales del cultivo de los microorganismos . . . 109

Difusión de los microorganismos de la naturaleza . . . 116

Microflora del terreno . . . 116
Microflora del agua . . . 118
Microflora del aire . . . 121
La microflora normal del organismo humano . . . 123

Papel de los microorganismos de la circulación de las materias . . . 131

La circulación del nitrógeno . . . 131
La circulación del carbono . . . 134
La circulación del azufre, del fósforo y del hierro . . . 138

Influencia de los factores del medio externo sobre los microbios . . . 140

Acción de los factores físicos . . . 140
Influencia de las substancias químicas . . . 144
Influencia de los factores biológicos . . . 146
Bacteriófagos . . . 150

Genética de los microorganismos . . . 160

Variabilidad de los caracteres fundamentales de los microorganismos . 162
Formas de variabilidad de los microorganismos . . . 172
Mecanismos que condicionan la variabilidad intraespecífica y la variabilidad que engendra nuevas especies . . . 175
    Mutación . . . 176
    Recombinación . . . 178

Segunda parte

INFECCION E INMUNIDAD

Infección y proceso infeccioso . . . 191

Formas de simbiosis . . . 192
Particularidades fundamentales de los microorganismos patógenos . . 194
Papel del macrooganismo, del medio circundante y de las condiciones sociales en la génesis y desarrollo del proceso infeccioso . . . 207

Mecanismos de transmisión de los agentes infecciosos y clasificación de las enfermedades infecciosas 211
Vías de propagación de los microbios en el organismo 216
Formas de manifestación de la infección 217

Inmunidad 222

Clases y formas de inmunidad 224
  Inmunidad tisular 225
  Inmunidad humoral 230
  Inmunidad funcional 248
Fundamentos teóricos de la inmunidad 258
Reacciones de la inmunidad y su importancia práctica 259
  Antitoxinas y reacción de neutralización de la toxina por la antitoxina 262
  Precipitinas y reacción de precipitación 265
  Aglutininas y reacción de aglutinación 268
  Lisinas y reacción de lisis 273
  Reacción de fijación del complemento 276
  Opsoninas y reacción de opsonización 278

Alergia 281
Reacciones alérgicas inmediatas 281
Reacciones alérgicas de tipo retardado 285

Inmunoprofilaxis e inmunoterapia específica de las enfermedades infecciosas 293

Vacunación profiláctica 293
Vacunoterapia 296
Sueroterapia y sueroprofilaxis 296

Quimioterapia y quimioprofilaxis de las enfermedades infecciosas 299

Preparados quimioterápicos 299
Antibióticos 303

Tercera parte

MICROBIOLOGIA ESPECIAL

Cocos patógenos 321

Estafilococos 321
Estreptococos 329
  Papel del estreptococo en la etiología de la escarlatina 338
  Papel del estreptococo en la etiológia del reumatismo 342
Neumococos 344

Meningococos 348
Gonococos 352

Bacterias piógenas y condicionalmente patógenas 356

Agentes etiológicos de la peste, la tularemia y la brucelosis . 359

Pasteurella de la peste 359
Agente etiológico de la tularemia 367
Brucellas 373

Agentes etiológicos del muermo y de la melioidosis 382

Agente etiológico del muermo 382
El agente etiológico de la melioidosis 386

Bacterias del grupo intestinal, tifo-paratíficas y disentéricas . 391

Escherichia coli 391
Salmonellas del tifus abdominal y de los paratifus 397
Salmonellas, agentes etiológicos de las toxiinfecciones alimenticias . 408
Shigellas 412

Vibrión colérico 419

Espirilos patógenos 427

Bacterias capsulares 429

Bacterias de la neumonía 431
Bacterias de la ozena 432
Bacterias del rinoscleroma 432

Agentes etiológicos de la influenza, del chancro blando y de la tos ferina 435

Agente etiológico de la influenza 435
Agente etiológico del chancro blando 438
Agente etiológico de la tos ferina 441

Agente etiológico de la pústula maligna 446

Bacterias anaerobias patógenas 455
Clostridio del tétanos 455

Clostridios de la gangrena gaseosa anaerobia 462
Clostridium perfringens 463
Clostridium novyi (Cl. oedematiens) 465
Clostridium septicum 467
Clostridium histolyticum 468
Clostridios del botulismo 471

Corinebacterias patógenas 478

Agente etiológico de la difteria 478
Listerias 486
Agente etiológico del erisipeloide 490

Micobacterias patógenas 493
Agente de la tuberculosis 493
Agente de la lepra 506

Actinomicetos patógenos 511

Agentes etiológicos del tifus recurrente, fusoespiroquetosis, sífilis y leptospirosis 515

Agentes etiológicos del tifus recurrente 515
Agente etiológico de la fusoespiroquetosis. 521
Agente etiológico de la sífilis 522
Leptospiras patógenas 528
Micoplasmas patógenos 533
Formas L de bacterias 535

Rickettsias 539

Agente etiológico del tifus exantemático 539
Agente de la rickettsiosis murina 544
Agente de la fiebre de marsella 545
Agente de la rickettsiosis del Asia Septentrional 546
Agente de la fiebre tsutsugamushi 547
Agente de la rickettsiosis vesicular 549
Agentes de las rickettsiosis paroxísticas 550
Rickettsias de la fiebre Q 550
Bartonellas 554

Agentes etiológicos de la ornitosis, del linfogranuloma venéreo y del tracoma 556

Agente de la ornitosis 556
Agente del linfogranuloma venéreo 559
Agente del tracoma 560

Virus 562

- Picornavirus 563
  - Virus de la poliomielitis epidémica 563
  - Virus coxsackie y ECHO 568
- Rinovirus 573
  - Virus de la fiebre aftosa 573
  - Virus de la hepatitis epidémica 575
- Arbovirus 577
  - Virus de la encefalitis de garrapatas 578
  - Virus de la encefalitis japonesa 580
- Virus de la encefalitis de San Luis 581
  - Virus de la coriomeningitis linfocitaria 581
  - Virus de las fiebres hemorrágicas 582
  - Agente de la fiebre hemorrágica de Crimea 582
- Agente de la fiebre hemorrágica de Omsk 583
- Virus de la fiebre amarilla 584
- Virus de la fiebre dengue 586
- Virus de la fiebre papataci 587
- Mixovirus 588
  - Virus de la gripe 588
  - Virus paragripales 593
  - Virus de la parotiditis epidémica 595
  - Virus del sarampión 597
- Virus que contienen ácido desoxirribonucleico 600
  - Adenovirus 600
- Nitavirus 603
  - Virus de la varicela 603
  - Virus del herpes zoster 605
  - Virus del herpes humano. 607
  - Virus de la rabia 609
- Poxvirus 613
  - Virus de la viruela natural 613
- Papovavirus 620
- Otros virus 622

Hongos patógenos 624

- Aspergilos 624
- Penicilios 624
- Hongos del género Mucor 624
- Hongos imperfectos 625
- Dermatomicetos 630

Protozoos patógenos 636

- Tripanosomas 636

Leishmanias 638
  Agente etiológico de la leishmaniosis cutánea 639
  Agente etiológico de la leishmaniosis visceral 641
Lamblias y trichomonas 642
  Agente etiológico de la lambliosis 642
  Trichomonas patógenas 644
Toxoplasmas patógenos 645
Agente etiológico de la amibiasis 650
Plasmodios del paludismo 654
Balantidios 663
Indice de materias 666